FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N° 875

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean BRIERE

né le 23 septembre 1936 à PARIS 17è

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCEMIES MYELOIDES, A CHROMOSOME PHILADELPHIE, D'EVOLUTION RAPIDE

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH, 70 rue de Flandre - PARIS XIXè

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean BRIERE

né le 23 septembre 1936 à PARIS 17è

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCEMIES MYELOIDES, A CHROMOSOME PHILADELPHIE, D'EVOLUTION RAPIDE

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH, 70 rue de Flandre - PARIS XIXè

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Leiong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
à titre personnel		BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mes parents

A ma femme

Pour sa précieuse collaboration

A mes amis.

A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. BOIRON

Au Docteur TANZER

Pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. LORTHOLARY

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

Externat :

Monsieur le Professeur G. LAURENCE

Monsieur le Professeur WEISSMANN-NETTER

Monsieur le Professeur P. BLANCHON

Monsieur le Professeur A. LAMBLING

Monsieur le Professeur A. VARAY

Monsieur le Professeur R. BENDA (in memoriam)

Internat :

Monsieur le Professeur P. BOURGEOIS

Monsieur le Professeur C. BETOURNE

Monsieur le Professeur G. MATHE

Monsieur le Professeur J. BERNARD

Monsieur le Professeur G. RICHET

Monsieur le Professeur J. BOUSSER.

INTRODUCTION

Un ensemble de 162 dossiers de malades atteints de leucémie myéloïde, suivis dans le service d'Hématologie de l'hôpital Saint-Louis (Professeur Jean BERNARD) de 1956 à 1968, a été choisi en raison de la présence d'un chromosome Philadelphie à l'étude chromosomique.

A - A partir de ce groupe d'ensemble ont été sélectionnés, pour en décrire le tableau initial et les principales modalités de l'évolution :

1°) Un groupe de cas dont l'évolution myélocytaire avait été particulièrement courte et la transformation aiguë très précoce (parfois constatée dès le premier examen).

2°) Deux groupes dont le tableau hématologique s'individualisait :

a) Par la présence d'une fibrose médullaire ou d'une augmentation de la trame réticulinique constatée sur la biopsie médullaire initiale,

b) ou par la présence dès le premier hémogramme ou myélogramme, d'un pourcentage anormalement élevé, mais insuffisant pour parler de transformation aiguë, des éléments les plus immatures de la lignée granuleuse.

B - Enfin a été étudiée l'incidence sur la précocité de la transformation aiguë dans le groupe d'ensemble, des particularités cliniques et hématologiques considérées comme de mauvais pronostic.

Le but de ce travail étant de rechercher si dans un groupe "a priori" aussi homogène que les leucémies myéloïdes chroniques à chromosome Philadelphie, la transformation aiguë précoce était une éventualité fréquente, quels arguments sémiologiques ou évolutifs devaient la faire particulièrement redouter.

Malades et méthode :

L'étude chromosomique (Laboratoire du Dr. Tanzer) a été pratiquée sur la moelle, après une incubation de deux heures dans un milieu additionné de Colchicine. Les cellules médullaires sont ensuite remises en suspension dans un liquide hypotonique où elles "éclatent" puis la suspension fixée dans l'alcool acétique est étalée sur lames que l'on colore au bleu de Unna ou au Giemsa.

Les dossiers cliniques ont été dépouillés en tenant compte :

a) des données de l'anamnèse, cherchant en particulier la possibilité d'une intoxication par le benzène ou l'existence d'une exposition aux radiations.

b) des données de l'examen clinique en tenant compte en particulier de l'existence ou non d'une altération des forces, de fièvre, d'un syndrome hémorragique, de douleurs osseuses, de thromboses.

de la taille de la rate précisée au besoin par des radiographies simples de l'hypochondre gauche,

du volume du foie, des ganglions superficiels.

c) des données des examens complémentaires :

hémogrammes et myélogrammes colorés par le May-Grunwald Giemsa.

Dans un nombre important de cas :

. de la biopsie médullaire : le fragment médullaire a été prélevé à l'épine iliaque postéro-supérieure, sous anesthésie locale, sans incision, à l'aide du trocart de Tanzer. Après fixation dans le liquide de Bouin et sans autre décalcification et inclusion par les méthodes usuelles les lames sont colorées par l'hématéine-éosine-safran. La réticuline est mise en évidence par la méthode de Vilder.

. du splénogramme

. de l'adénogramme

. de l'examen radiologique su squelette

. de l'étude isotopique rapide par le fer 59 (Najean et Dresch NRF hemat., 6, 399, 1966)

. du dosage de la phosphatase alcaline leucocytaire selon une méthode dérivée de celle de Kaplow (Tanzer et coll. NRF, Hemat.

6, 317, 1966) et, à la période de transformation aiguë, des colorations des peroxydases selon la méthode de Gomori et la réaction du PAS suivant la technique de Mac Manus modifiée par Hayhoe.

d) de l'évolution :

Traitement, durée et qualité de la rémission

Date de la transformation aiguë

Date du décès ou de la dernière consultation dans le service.

L'ensemble de ces 162 malades se répartit de la façon suivante:

1) 106 malades ont subi une transformation aiguë

84 sont décédés après cette transformation

22 sont encore en vie après la transformation ou ont été perdus de vue peu après.

2) 7 malades sont décédés avant qu'on ait pu constater une transformation aiguë

3 d'accidents thérapeutiques (aplasie au Misulban) après 7, 15 et 60 mois d'évolution

Chez les 4 autres, le décès a été dû à une hépatite, à un accident transfusionnel, à un infarctus du myocarde, à une hémorragie post-opératoire.

3) Pour 49 malades, on ne peut fixer la date de la transformation aiguë :

. 3 ont été perdus de vue, encore en phase myélocytaire après 11, 44, 45 mois d'évolution.

. 46 sont toujours suivis dans le service et leur évolution myélocytaire se poursuit après 3 mois pour le plus récent et après 85 mois pour le plus ancien de ces malades.

1ère PARTIE

Calcul du délai médian d'apparition de la transformation aiguë et détermination des groupes de malades à "tranformation précoce"

A - Calcul du délai médian d'apparition de la transformation aiguë pour l'ensemble du groupe de leucémies myéloïdes chroniques à chromosome Ph1.

Ce calcul se heurte à plusieurs difficultés :

- d'une part la nécessité d'adopter une définition précise de la transformation aiguë, le critère définitif choisi est hématologique: présence dans un territoire, le plus souvent médullaire, d'un pourcentage d'hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes, supérieur au tiers des éléments nucléés du frottis. Les raisons de ce choix et les imprécisions que comporte la date ainsi fixée, sont exposées au chapitre "discussion".

- d'autre part, le choix même des malades à utiliser pour ce calcul :

Si on ne tient compte que des cas où la transformation aiguë est déjà survenue on aboutit à une appréciation très pessimiste de la durée médiane de la phase myélocytaire. En effet, on sélectionne ainsi - et ceci est surtout net pour les cas évoluant depuis peu de temps,- tous ceux où la transformation est très précoce et à l'inverse - pour les cas plus anciens - on élimine tous ceux dont la phase myélocytaire particulièrement longue se poursuit encore actuellement.

Nous avons donc utilisé la méthode actuarielle qui permet pour ce calcul de tenir compte de tous les malades transformés où non transformés (Schwartz et Lellouch).

- Enfin, chez douze malades, le diagnostic de transformation aiguë a coïncidé avec la découverte de la leucémie myéloïde à chromosome Ph1. Chez la plupart d'entre eux il est impossible de savoir si cette "transformation aiguë" a succédé à une phase chronique et a fortiori, d'en préciser la durée. Ces douze dossiers de malades "d'emblée transformés" ont été exclus pour les calculs de la durée médiane de la phase chronique et feront l'objet d'une description à part.

La durée médiane actuarielle de la période myélocytaire pour les 150 cas restant, dont le diagnostic a été porté en phase chronique est située entre 33 et 34 mois (Courbe n° 1).

Si l'on ne tient compte que des malades ayant actuellement subi leur transformation aiguë, elle est située entre 24 et 25 mois (Courbe n° 2).

B - Délimitation des cas choisis pour leur période myélocytaire particulièrement courte.

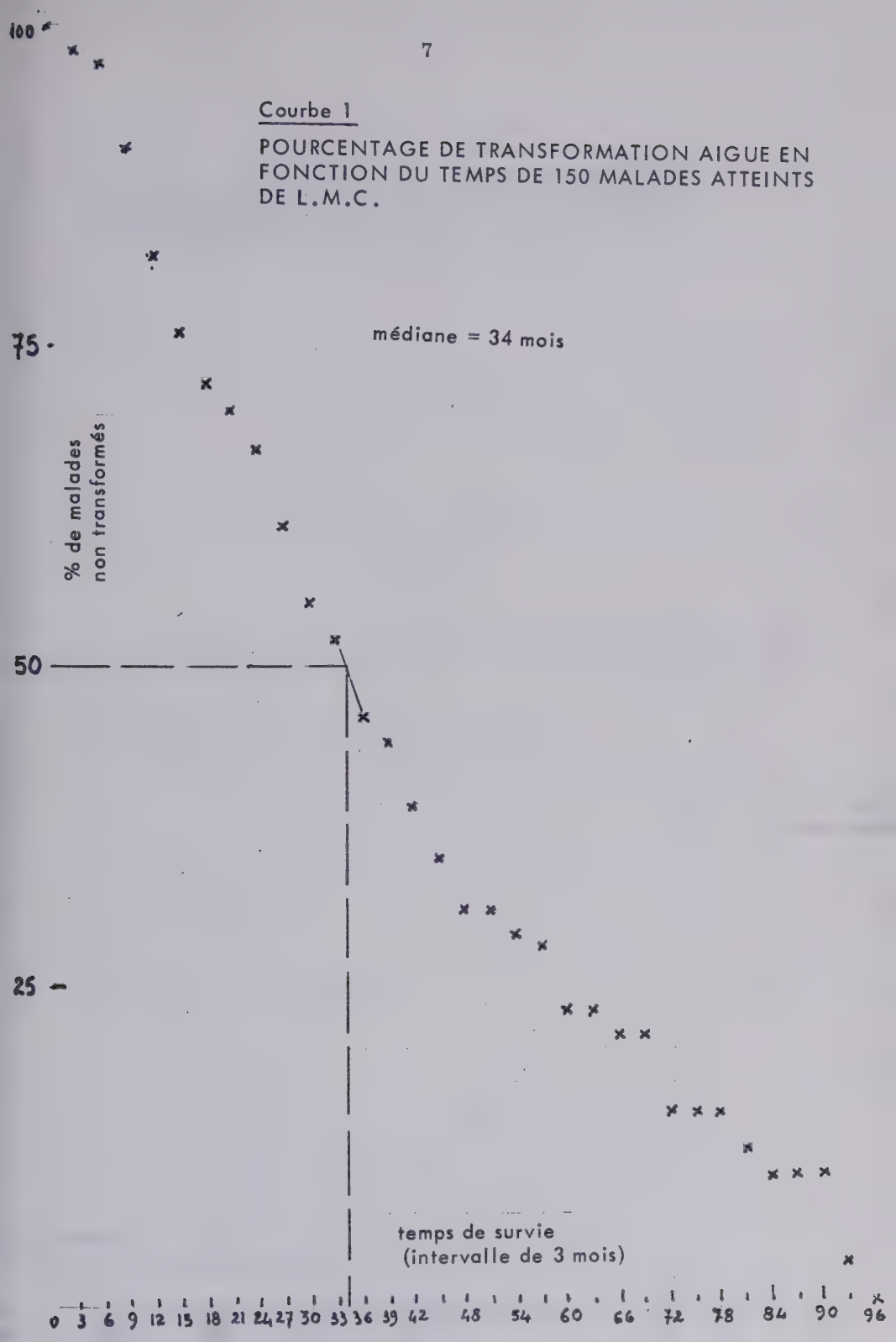
Les douze malades vus d'emblée à la phase de transformation nous ont paru a priori devoir être retenus dans ce groupe.

Sauf dans un cas où une splénomégalie semblait exister depuis longtemps mais où les manifestations fonctionnelles étaient récentes, le début clinique chez ces malades paraissait récent, pas plus ancien en tout cas que chez ceux dont la leucémie a été reconnue à la phase myélocytaire.

Pour ces derniers, l'individualisation de formes à transformation précoce aurait pu résulter, on pouvait au moins l'espérer, de la mise en évidence d'une double population de leucémies myéloïdes, l'une à transformation précoce, l'autre à transformation plus tardive, qu'aurait indiquée une rupture de pente dans la courbe dessinant la fréquence des transformations en fonction du temps d'évolution. Une telle hétérogénéité n'a pas été retrouvée. On a donc choisi arbitrairement le délai de 15 mois à partir du diagnostic clinique (moins de la moitié de la durée médiane de la phase myélocytaire dans l'ensemble du groupe) comme date limite de transformations précoces : 34 malades composent ce groupe.

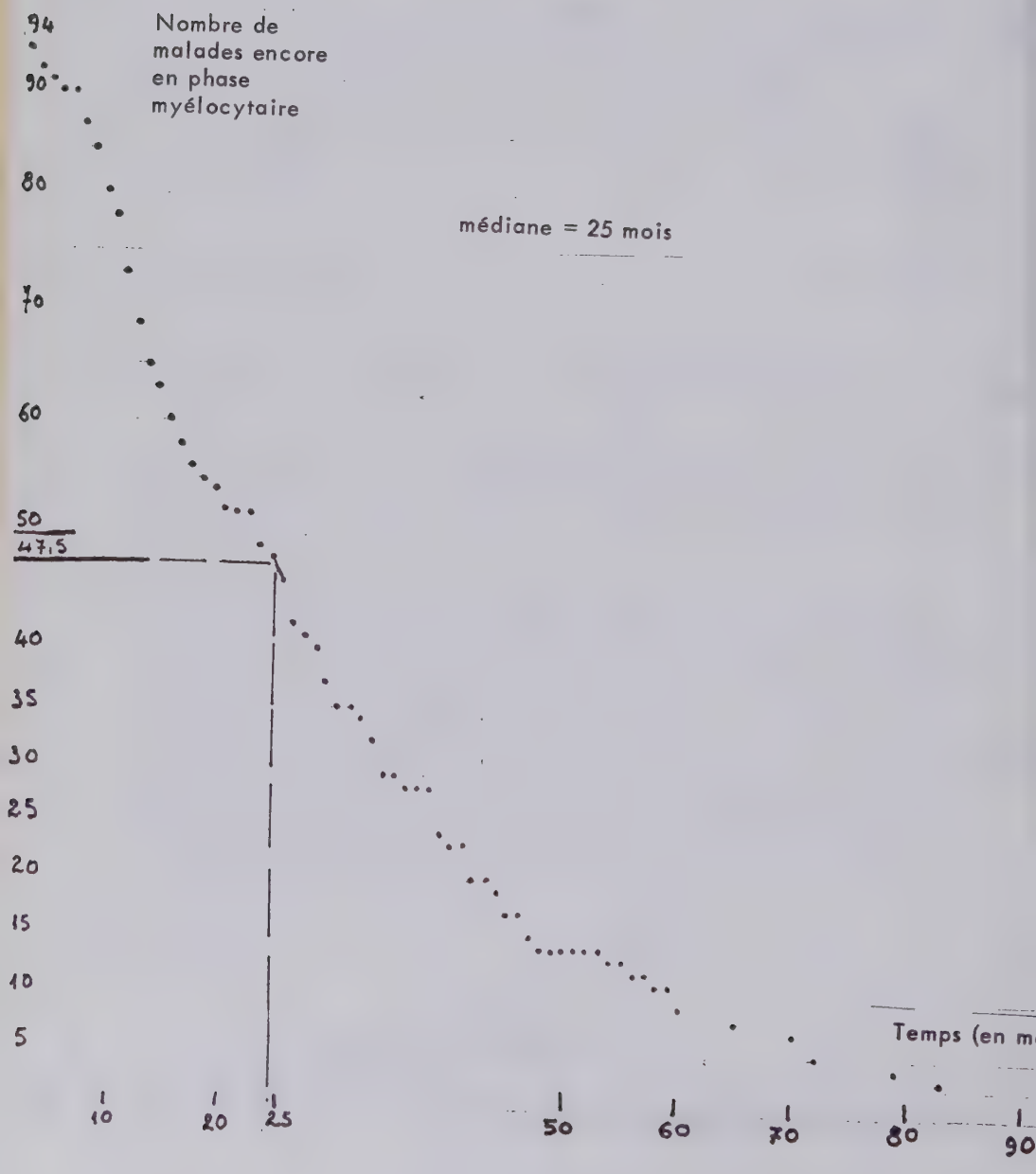
Courbe 1

POURCENTAGE DE TRANSFORMATION AIGUE EN FONCTION DU TEMPS DE 150 MALADES ATTEINTS DE L.M.C.



Courbe 2

DELAI D'APPARITION DE LA TRANSFORMATION AIGUE CHEZ 94 MALADES - ACTUELLEMENT TRANSFORMES ET VUS INITIALEMENT EN PHASE MYELOCYTAIRE.



2è PARTIE

Etude analytique de 4 groupes de malades.

Groupe I

Chez douze malades sont réunis, dès le premier examen, les critères cliniques et hématologiques de "transformation aiguë".

I - Tableau clinique et hématologique initial :

Les principales données cliniques et hématologiques initiales sont résumées dans les tableaux suivants :

A - Répartition selon le sexe.

- Hommes : 6
- Femmes : 6

B - Répartition selon l'âge.

- 20 à 29 ans : 1
- 30 à 39 ans : 2
- 40 à 49 ans : 4
- 50 à 59 ans : 2
- 60 à 69 ans : 1
- 70 à 79 ans : 1
- supérieur à 80 : 1

Aucun des malades n'a moins de 20 ans.

Par contre, deux malades sur douze ont plus de 70 ans alors que la fréquence des cas de plus de 70 ans est inférieure à 2 % pour l'ensemble du groupe.

C - Facteurs étiologiques.

- Une fois on retrouve la possibilité d'une intoxication par le benzène,
- Une fois des examens radiologiques ont été pratiqués régulièrement pour surveiller une primoinfection tuberculeuse survenue 10 ans auparavant.

D - L'ancienneté des symptômes.

- Le plus souvent, l'interrogatoire ne retrouve que des symptômes vagues, tels une asthénie, une altération de l'état général remontant au maximum à 12 mois, au minimum à 1 mois avant la première consultation.

- Dans un cas, une numération pratiquée 3 mois avant la première consultation lors d'un examen pré-opératoire, avait montré une hyperleucocytose à 40. 000 G. B. et une hyperplaquettose à plus d'un million.

- Dans un autre cas, une splénomégalie avait été signalée deux ans auparavant.

E - Tableau clinique initial:

1°) Outre l'asthénie et l'altération de l'état général qui sont constants mais d'un degré variable.

2°) La fièvre est retrouvée 7 fois

- 5 fois il s'agit d'une fièvre supérieure à 38° et durant depuis plus de 8 jours.

3°) Syndrome hémorragique

Il existe 6 fois :

- 3 fois il coïncide avec une thrombopénie sévère (inférieure à 60. 000 plaquettes)
- 1 fois il coïncide avec une hyperthrombocytose (200. 000 plaquettes)
- 2 fois avec un chiffre de plaquettes normal. Nous ne possédons pas d'étude fonctionnelle plaquettaire chez ces 2 malades.

4°) L'examen du F. o. a été pratiqué 5 fois :

- il montre 3 fois des hémorragies
- 1 fois des signes de rétinite leucémique.

5°) Chez 12 malades on n'a rencontre aucun cas de thrombose veineuse, une seule fois des douleurs osseuses.

6°) La splénomégalie.

Elle existait dans tous les cas :

- n'atteignant pas l'ombilic dans 3 cas
- à hauteur de l'ombilic dans 3 cas
- dépassant largement l'ombilic dans 6 cas.

7°) Une hépatomégalie.

Elle existait dans 9 cas :

- importante dans 4 cas.

8°) Des adénopathies superficielles ont été constatées 7 fois

- Une fois elles étaient au premier plan du tableau clinique réalisant 2 placards axillaires gauches.

Ces adénopathies ont été ponctionnées 5 fois, 3 fois elles étaient franchement blastiques : 2 fois le siège d'une métaplasie myéloïde avec un petit nombre seulement d'éléments blastiques.

9°) L'examen radiologique du squelette a été pratiqué 5 fois, il n'a jamais montré de localisations osseuses spécifiques.

10°) Dans un cas existait une localisation cutanée spécifique.

F - Examen hématologique initial :

1°) Données concernant la lignée érythroblastique :

- l'anémie est constante :
  . 2 fois comprise entre 10 et 12, 5 g d'hémoglobine
  . 8 fois comprise entre 8 et 9, 5 g d'hémoglobine
  . 2 fois inférieure à 8 g.

Les anomalies morphologiques des globules rouges ne sont signalées que 4 fois :

3 fois il s'agit d'une anisocytose

1 fois d'une poïkilocytose.

- une érythroblastémie est retrouvée 7 fois :

5 fois comprise entre 1 et 5 %

2 fois supérieure à 5 %.

- l'érythroblastose médullaire est :

2 fois nulle

5 fois inférieure à 5 %

4 fois comprise entre 5 et 10 %

1 seule fois supérieure à 10 %

2°) Données concernant le lignée mégacaryocyto-plaquettaire.

- le chiffre des plaquettes est :

supérieur à 800.000 : 2 fois

entre 4 et 800.000 : 2 fois

entre 2 et 400.000 : 3 fois

entre 100 et 200.000 : 0 fois

il est 5 fois inférieur à 100.000.

Il est à noter que ces 5 derniers cas sont les seuls de l'ensemble du groupe de 162 malades ayant initialement une thrombopénie inférieure à 100.000 plaquettes.

- les dystrophies plaquettaires ne sont signalées que dans 3 cas.

- la richesse de la moelle en mégacaryocytes est :

- augmentée 1 fois

- normale 6 fois

- diminuée 5 fois.

3°) Données concernant la lignée granuleuse.

- Nombre de globules blancs :

- entre 300 et 400.000 : 2

- entre 200 et 300.000 : 2

- entre 100 et 200.000 : 5

- entre 70 et 100.000 : 0

- entre 30 et 69.000 : 2
- entre 10 et 20.000 : 1

- Myélémie :
  - inférieure à 5 % : 1
  - entre 5 et 20 % : 3
  - supérieure à 20 % : 8

- Eosinophilie sanguine :
  - inférieure à 5 % : 10
  - entre 5 et 10 % : 2
  - supérieure à 10 % : 0

- Basophilie sanguine :
  - inférieure à 3 % : 6
  - entre 3 et 6 % : 2
  - entre 6 et 10 % : 1
  - supérieure à 10 % : 3

4°) Pourcentage d'éléments blastiques.

Dans le sang :

	hémoblastes + myéloblastes	hémoblastes + myéloblastes + promyélocytes
supérieur à 50 %	2	2
entre 33 et 49 %	2	3
entre 20 et 33 %	5	7
entre 10 et 19 %	3	0

Hiatus leucémique :

- absent 3
- ébauché 5
- présent 4

On entend par hiatus ébauché, les cas où l'absence de forme intermédiaire entre les éléments les plus jeunes de la lignée granulocytaire (hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes) et les polynucléaires du sang n'est pas complète mais où le total de ces

formes intermédiaires est nettement inférieur à celui des éléments blastiques.

Dans la moelle :

	hémoblastes + myéloblastes	hémoblastes + myéloblastes + promyélocytes
supérieur à 50 %	4	4
entre 33 et 49 %	4	7
entre 20 et 33 %	4	1 *

5°) Type cytologique des blastes.

Dans 4 cas, l'aspect au May Grunwald Giemsa évoquait des "lymphoblastes".

Dans ces 4 cas, les réactions cytochimiques (PAS + Péroxydase négative) confirment cette impression cytologique.

Dans les autres cas, l'aspect cytologique est plus polymorphe : mélange en proportion variable d'hémoblastes indifférenciés, de myéloblastes et de promyélocytes.

6°) Le taux des phosphatases alcalines leucocytaires a été précisé 11 fois :

Il est 5 fois nul ou inférieur à 20 %

1 fois normal

5 fois supérieur à 80 %.

G - Biopsie médullaire :

Elle a été pratiquée 8 fois

- elle montre une fibrose médullaire dans 4 cas,

- 2 fois cette myélofibrose est diffuse et importante, associée une fois à une ostéosclérose débutante ;

- 2 fois elle est plus modérée avec 1 seule fois (le seul cas où cette recherche a été pratiquée) une densification de la réticuline.

---

* Le critère hématologique de transformation aiguë existe chez tous ces malades à l'exception d'un seul : il avait des localisations ganglionnaires et une localisation cutanée blastiques qui permettent par ailleurs d'affirmer la transformation aiguë.

Dans 1 cas, la myélofibrose est si importante que les éléments médullaires ont un noyau picnotique et sont difficilement identifiables.

Dans les autres cas, l'augmentation franche des hémoblastes n'est confirmé que 3 fois par l'examen histologique, ailleurs, les éléments granuleux très abondants apparaissent à tous les stades de maturation.

Une hyperplasie mégacaryocytaire est signalée trois fois.

H - L'étude isotopique par le fer 59 a été effectuée 5 fois, elle montre :

- 1 fois une érythropoïèse mixte à la fois splénique et osseuse,
- 3 fois une fixation osseuse faible mais non nulle, associée à une fixation hépato-splénique nette
- 1 fois l'absence de fixation osseuse associée à une fixation splénique considérable.

Il n'existe pas de corrélation absolue entre l'érythroblastose splénique au fer 59 et la myélofibrose.

Voici les résultats comparés chez 5 malades qui ont subi ces deux examens :

biopsie médullaire	Fer 59 activité splénique
fibrose modérée	très haute activité
fibrose modérée	activité modérée
myélofibrose intense	activité nette
myélofibrose intense	activité nette
pas de myélofibrose	très haute activité

II - Evolution des formes vues d'emblée en transformation aiguë.

A - La brièveté de l'évolution vient dans l'ensemble confirmer la réalité de la transformation aiguë et écarter l'hypothèse d'une poussée blastique transitoire (tableau 1). Cependant, c'est dans ce groupe qu'ont été observées les plus longues évolutions après la transformation aiguë.

B - Il est impossible de tirer de conclusion précise sur la valeur des divers traitements pour un nombre si faible de malades et des thérapeutiques aussi diverses (tableau 2). Mais l'hydroxyurée seule ou en association avec la 6-Mercaptopurine et la delta cortisone semblent donner des résultats intéressants.

Le busulfan semble inefficace à ce stade. Dans le seul cas où il a été utilisé seul, on a observé une thrombopénie brutale et une diminution de la leucocytose sans modification de la blastose médullaire.

La rudidomycine a été utilisée deux fois. Dans un cas, l'évolution, entretenue ensuite par l'association delta cortisone, 6-mercaptopurine, hydroxyrée, s'est poursuivie 5 mois sur le mode subaigu (blastose sanguine et médullaire persistante, inférieure à 30 %, splénomégalie résiduelle). Une nouvelle poussée blastique terminale a mis fin à cette évolution. Dans un autre cas, l'évolution tout à fait identique à celle d'une leucémie aiguë myéloblastique s'est faite en 15 jours vers la mort, dans un tableau d'aplasie blastique.

La cytosine arabinoside a été utilisée deux fois : ce furent deux échecs.

Deux malades ont reçu de la 6-mercaptopurine :

Dans les deux cas, la rémission obtenue a été extrêmement brève.

L'hydroxyurée seule a été utilisée 4 fois

3 rémissions ont été obtenues :

. l'une, de bonne qualité, se poursuit depuis 17 mois

. l'autre, partielle, s'est poursuivie 10 mois

. chez un autre enfin, après une nouvelle poussée blastique, la rémission se poursuit depuis 4 mois.

Le 4è cas est un échec : décès en 1 mois avec envahissement blastique complet de la moelle.

L'association Hydroxyurée, delta cortisone, 6-mercapto-purine :

- utilisée une seule fois comme traitement initial a permis d'obtenir une rémission de bonne qualité de 4 mois.

Elle a permis une autre fois, après échec du busulfan, une rémission partielle qui se poursuit après deux mois.

C - Les principales modalités évolutives sont résumées au tableau 3 :

Des rémissions de bonne qualité sont obtenues chez près de la moitié des malades : elles sont très brèves, souvent.

Dans tous les cas où ces circonstances sont connues, la mort est survenue en poussée blastique.

Durée d'évolution (tableau 1)

4 malades sont en vie	après 3 mois d'évolution après 5 mois - - - après 13 mois d'évolution après 24 - - - - -
7 malades sont décédés	après 15 jours d'évolution après 2 mois - - - - après 2 mois - - - - après 3 mois - - - - après 12 mois - - - - après 17 mois - - - - après 21 mois - - - -
1 malade a été perdu de vue après 4 mois d'évolution	

Résultats et modalités du traitement (tableau 2)

Traitement initial	nombre de malades	résultats	Traitement ultérieur	résultats
Busulfan	1	échec	delta cortisone Hydroxyurée 6 MP	rémission partielle de 2 mois.
Cytosine arabinoside	2	1 échec	Vincristine puis 6 MP + Méthotrexate	décès au bout de deux mois.
		1 échec partiel	6 MP puis hydroxyurée delta cortisone 6 MP	évolution subaiguë 21 mois.
6 MP	2	1 RC de 1 mois 1 RC de 2 mois		
Hydroxyurée	4	1 RC de 17 mois 1 RI de 10 mois 1 RI de 4 mois 1 échec	delta cortisone cytosine arabinoside	décès en 1 mois
Hydroxyurée 6 MP delta cortisone	1	RC 4 mois		
Rubidomycine	2	évolution subaiguë (5 mois) avec entretien 6 MP, HU, delta cortisone		
		échec		

Résultats des principales modalités évolutives (tableau 3)

Rémissions de bonne qualité		
	Durée	Evolution ultérieure
5 malades	2 mois	rechute myélocytaire Perdu de vue
	1 mois	poussée blastique terminale
	17 mois	en cours
	4 mois	en cours
	4 mois	nouvelle poussée blastique en cours

Rémissions partielles		
2 malades	2 mois	en cours
	10 mois	poussée blastique terminale

Evolution subaiguë		
2 malades	5 mois	(splénomégalie; ggl; poussée blastique terminale; fièvre)
	21 mois	(splénomégalie, blastose) poussée blastique terminale

Echecs	
3 malades	sont décédés sans rémission après 15 jours, 2 mois, 3 mois.

Groupe 2

Chez 34 malades, la transformation aiguë est survenue moins de 15 mois après le diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

I - Tableau clinique initial :

A - Répartition selon le sexe

- hommes : 22
- femmes : 12

B - Répartition selon l'âge : aucun cas avant 10 ans :

10 à 14 ans : 3

15 à 19 ans : 4

20 à 29 ans : 4

30 à 39 ans : 3

40 à 49 ans : 11

50 à 59 ans : 6

60 à 69 ans : 3

C - Facteurs étiologiques

- La possibilité d'une intoxication benzolique a été retenue dans 4 cas.

  Dans les 3 cas où elle a été dosée, la benzénémie est normale

  Chez une femme de 45 ans, un cancer utérin avait été irradié 4 ans avant le début de la leucémie myéloïde chronique.

D - Ancienneté des symptômes.

- Dans la majorité des cas, on ne retrouve aucune donnée précise permettant d'apprécier la durée d'évolution avant le diagnostic : le plus souvent, l'interrogatoire retrouve une asthénie, une altération de l'état général qui précède, au maximum de 10 mois au minimum de quelques semaines le diagnostic hématologique.

- Cependant, chez un garçon de 15 ans, la surveillance hématologique régulière permet de saisir le début des modifications sanguines : apparition d'une leucocytose élevée avec myélémie et augmentation rapide dans les 6 mois qui ont précédé la première consultation.

E - Les résultats de l'examen clinique initial sont résumés dans les tableaux suivants :

1°) La fièvre :

- absence de renseignement précis : 4
- absence de fièvre : 23
- fièvre modérée, inférieure à 38° ou supérieure à 38° mais ne dépassant pas 8 jours : 7
- fièvre supérieure à 38° et durant plus de 8 jours : 0

2°) Syndrome hémorragique

- absence de renseignements précis : 5
- absence de signes hémorragiques : 26
- signes hémorragiques cutanéo-muqueux : 3*
- signes hémorragiques cutanéo-muqueux importants et/ou hémorragies viscérales : 0

* Ces trois cas s'accompagnaient deux fois d'une thrombopénie modérée entre 100 et 200. 000 plaquettes ; une fois d'une thrombocytose modérément élevée à 500. 000 plaquettes.

3°) l'examen du Fond d'oeil : Pratiqué 7 fois :

- normal 6 fois
- hémorragie 1 fois.

4°) Chez ces 34 malades on n'a retrouvé ni thrombose, ni signes cutanés spécifiques et une seule fois des douleurs, sans signe radiologique spécifique.

5°) Splénomégalie.

- absence de renseignements précis 1
- absence de splénomégalie y compris à l'examen radiologique 2
- pôle inférieur de rate seul palpable ou splénomégalie objectivée uniquement à l'examen radiologique : 4

- Splénomégalie nettement palpable mais n'atteignant pas l'ombilic 4
- Rate à l'ombilic 14
- Rate débordant nettement l'ombilic 9
- Deux cas présentaient des signes d'infarctus splénique.

6°) Hépatomégalie :

- absence de renseignement précis 4
- absence d'hépatomégalie 20
- hépatomégalie modérée 9
- hépatomégalie importante 1

7°) Adénopathies superficielles :

- absence de renseignements précis 4
- absence d'adénopathies 22
- adénopathies superficielles inférieures à 3 cm 8
- adénopathies superficielles supérieures à 3 cm 0

La ponction ganglionnaire n'a été faite que dans un seul de ces 8 cas : elle a montré une métaplasie myéloïde ganglionnaire a peu près complète et un pourcentage d'éléments blastiques inférieur à 10.%.

8°) L'examen radiologique complet du squelette a été pratiqué 10 fois, une seule fois il a montré une image lacunaire, d'ailleurs discutable, de la voute crânienne.

II - Examen hématologique initial

A - Données concernant la lignée érythroblastique.

taux d'hémoglobine	anomalies des GR	érythroblastémie	érythroblastose médullaire
supérieur à 13g = 6	abs. d'anomalies = 12	absente = 14	nulle = 0
compris entre 10 et 12, 5g= 15		1 à 5 % = 10	inférieure à 5 % = 11
compris entre 8 et 9, 5 g = 10	anisocytose = 8		
inférieur à 8 g = 1	poïkilocytose =1	supérieure à 5% = 5	comprise entre 5 et 10% = 10
pas de renseignements = 2	pas de renseignements = 13	pas de renseignements = 5	supérieure à 10 % = 6
			absence de renseignements = 7

B - Données concernant la lignée mégacaryocytoplaquettaire.

chiffre des plaquettes	dystrophie plaquettaire (présence de macrothrombocytose)	richesse de la moelle en mégacaryocytes
supérieur à 800. 000 = 3	absence 19	franchement augmentée 9
compris entre 400 et 800. 000 = 10		
compris entre 200 et 400. 000 = 10	présence 7	nombre normal 17
compris entre 100 et 200. 000 = 8		diminuée 1
inférieur à 100. 000 = 0	pas de renseignements = 8	pas de renseignements = 7
absence de renseignements = 3		

C - Données concernant la lignée granuleuse.

chiffre de globules B.	myélémie	richesse médullaire	pourcentage de granuleux dans la moelle
supérieur à 500.000 = 1			
entre 400 et 500.000 = 3	inférieure à 5 % = 0	très augmentée = 24	90 à 100 % = 17
entre 300 et 400.000 = 3			
entre 200 et 300.000 = 10	entre 5 et 20 % = 1	normale = 1	80 à 89 % = 9
entre 100 et 200.000 = 9			
entre 70 et 100.000 = 3	supérieure à 20 % = 27	diminuée = 1	< 80 % = 1
entre 30 et 69.000 = 2			
inférieure à 30.000 = 1			
pas de renseignements = 2	pas de renseignements = 6	pas de renseignements = 8	pas de renseignements = 7

Basophilie sanguine : 14

- inférieure à 3 % : 14
- entre 3 et 6 % : 8
- entre 7 et 10 % : 6
- supérieure à 10 % : 1

Pourcentage d'éléments immatures

sang	total hémoblastes + myéloblastes	total hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes	moelle	somme hémoblastes + myéloblastes	somme hémoblastes + myéloblastes + promyélocytes
20 à 33 %	0	6		0	5
10 à 19 %	7	13		7	14
inférieur à 10 %	22	10		20	8
pas de renseignements	5	5		7	7

D - Biopsie médullaire = 14 examens

trame osseuse	fibrose médullaire	trame réticulinique
normale 14	absente 14	normale 2
ostéosclérose 0	myélofibrose 0	absence de renseignements 12

lignée granuleuse	type d'éléments prédominants	
	matures	10
hyperplasie franche 14	immatures	0
	mixtes	4

lignée érythroblastique :

normale : 1

diminuée : 8

augmentée : 1

absence de renseignements : 4

Lignée mégacaryocytaire :

normale :	1
diminuée :	6
augmentée :	6
absence de renseignements :	1

E - L'étude isotopique rapide par le fer 59 a été pratiquée 5 fois.

1 fois elle montre une érythropoïèse mixte hépatosplénique et osseuse

2 fois une fixation osseuse faible mais non nulle, associée à une nette fixation splénique dans un cas, hépatosplénique dans l'autre cas

2 fois enfin, l'absence de fixation osseuse et une fixation nette dans la rate, 1 fois dans le foie et la rate l'autre fois.

F - Enfin la ponction splénique a été faite chez 2 malades.

Les deux fois elle a montré :

- une métaplasie myéloïde franche de la rate
- un faible pourcentage d'éléments blastiques inférieur à 10 % une fois, égal à 15 % l'autre fois.
- un faible pourcentage d'érythroblastes (12 %) une fois, plus important l'autre fois (35 %).

G - Si maintenant nous essayons de regrouper les signes hématologiques initiaux les plus préoccupants : taux d'hémoglobine inférieur à 9, 5 gr ; thrombopénie ; basophilie sanguine supérieure à 7 % ; augmentation des blastes, on constate pour 31 malades chez qui ces renseignements initiaux sont connus :

- dans 6 cas l'absence totale de chacun de ces signes
- dans 12 cas l'existence d'un seul
- dans 11 cas l'existence de 2 de ces signes
- dans 2 cas seulement l'existence de 3 de ces signes.

Il existe donc, à côté de formes dont les signes initiaux sont d'emblée préoccupants, des formes initialement banales qui se transforment précocément.

III - Evolution

1°) Le traitement.

a) les traitements utilisés initialement sont résumés dans le tableau suivant :

Busulfan seul	24 malades
Hydroxyurée	5 malades
Radiothérapie splénique * seule ou en association avec le Busulfan	3 malades
Rubidomycine	1 malade
6-Mercaptopurine	1 malade

* Les malades ayant reçu initialement de la radiothérapie splénique ont tous été traités ainsi avant leur première consultation dans le service.

b) Résultat du traitement

1°) Busulfan

sur 24 malades traités initialement par le Busulfan, 19 ont bénéficié d'une rémission (tableau 1)

LA PREMIERE REMISSION

*Elle est de bonne qualité chez 9 malades :

- disparition de la splénomégalie
- remontée du taux de l'hémoglobine
- diminution de la leucocytose au-dessous de 9 à 10.000 GB
- réduction de la polynucléose et disparition de la myélémie
- retour à un chiffre de plaquettes normal
- le contrôle de l'état médullaire manque généralement à cette période.

Durée et qualité des rémissions (tableau 1)
avec le Busulfan

Rémission de bonne qualité = 9

Durée	traitement d'entretien
1 mois	pas
1 mois	busulfan
2 mois	pas
2 mois	pas
2 mois 1/2	pas
4 mois	pas
4 mois	pas
?	malades non suivis
?	dans le service après la rémission

Rémission partielle = 10

quelques jours	(splénomégalie + hyperplaquettose)	busulfan
1 mois	(splénomégalie + hyperleucocytose)	busulfan
1 mois	(hyperleucocytose)	busulfan
1 mois	(hyperplaquettose)	busulfan
2 mois 1/2	(thrombopénie)	pas
3 mois 1/2	(hyperleucocytose)	pas
4 mois	(basophilie)	pas
6 mois	(adénopathie)	pas
6 mois	(thrombopénie)	pas
8 mois	(thrombopénie)	pas

Echec du busulfan = 5

*10 fois au contraire cette première rémission est imparfaite.

- En raison, une fois, de la persistance d'une basophilie supérieure à 10 %, qui existait quoique plus modérée avant l'institution du traitement.

- 4 fois en raison de la persistance d'anomalies plaquettaires :

. 3 fois il s'agit de thrombopénie ; 1 fois elle ne fait que succéder à une thrombopénie qui existait déjà avant tout traitement. Dans les autres cas, cette thrombopénie apparaît et persiste tout au long de la rémission alors que le chiffre initial des plaquettes était normal ou même élevé (800.000 et même 1.200.000)

. 1 fois, c'est au contraire une thrombocytose isolée qui persiste pendant toute la période de rémission, résistant au busulfan administré à faible dose de façon continue et à l'administration à 2 reprises de P32.

- 1 fois la rémission est apparemment complète mais persiste une adénopathie résiduelle, ce ganglion n'est pas ponctionné à cette période, 10 mois plus tard, la transformation aiguë va être annoncée par l'augmentation de volume de ce ganglion et l'apparition d'autres localisations ganglionnaires entièrement blastiques.

- 2 fois, c'est une hyperleucocytose modérée qui persiste, malgré la poursuite du busulfan comme traitement d'entretien.

- enfin, dans 2 cas, malgré un traitement prolongé (136 j et 104 j) par le busulfan, persiste une splénomégalie modérée associée soit à une thrombocytose (1.600.000 plaquettes), soit à une hyperleucocytose et à une myélémie.

Pourtant on ne peut parler ici de résistance complète au busulfan car une diminution de la dose de ce médicament a été suivie d'une brutale remontée de la leucocytose à plus de 100.000.

La durée de traitement nécessaire pour obtenir la rémission va de 40 à 136 jours, en moyenne de 65 jours.

La dose du traitement d'attaque est la dose habituelle, en moyenne de 6 mg par jour chez l'adulte.

Ce médicament n'a donné lieu qu'à de rares incidents.

- 1 fois une leucopénie modérée et une thrombopénie ont persisté 2 mois après l'arrêt du traitement (pourtant poursuivi seulement pendant 40 jours)

- 2 fois est survenue une thrombopénie d'ailleurs transitoire.

Durée de la première rémission

7 des 9 malades ayant bénéficié d'une rémission de bonne qualité ont été suivis régulièrement au cours de celle-ci.

- la durée de leur rémission est courte
- 1 à 4 mois
- 1 seul malade a été soumis à un traitement d'entretien par le busulfan, sa rémission n'a pas dépassé un mois.

Chez les 10 malades n'ayant bénéficié que d'une rémission incomplète, la durée de la rémission, quoique très variable, est paradoxalement quelque fois nettement plus longue :

- atteignant 8 mois chez un des malades conservant pendant sa phase de rémission une thrombopénie ;

UNE SECONDE REMISSION EST BEAUCOUP PLUS RAREMENT OBTENUE

- 1 seul malade a bénéficié d'une deuxième rémission de bonne qualité de 3 mois (au total 7 mois de rémission pratiquement complète).

- 5 fois la première rechute myélocytaire a été suivie d'une rémission partielle obtenue grâce au busulfan (4 fois), à l'hydroxyurée (1 fois).

- 4 fois la première rechute s'est manifestée par des anomalies plaquettaires.

. 3 fois il s'agit de thrombocytose apparue secondairement, résistant au busulfan, au P32 et à la rufochromomycine. Cette thrombocytose a précédé l'installation de la transformation aiguë, de 12, 4 et 2 mois 1/2 respectivement.

. 1 fois c'est une thrombopénie secondairement apparue au cours d'une poussée myélocytaire qui a annoncé la transformation.

- 5 fois enfin, la transformation aiguë succède sans transition à la fin de la première rémission.

5 MALADES AU CONTRAIRE N'ONT TIRE AUCUN BENEFICE DU TRAITEMENT PAR BUSULFAN

- Chez l'un d'eux traité initialement hors du service, la résistance thérapeutique semble avoir été absolue. Il avait reçu en effet successivement pendant environ 6 mois : jusqu'à 12 mg par jour du busulfan, puis de la radiothérapie splénique (2.000 r), enfin de la 6-Mercaptopurine.

Lors de sa première consultation dans le service, et au terme de ces traitements, il conservait une splénomégalie modérée, une hyperleucocytose voisine de 50.000 GB avec myélémie, une élévation modérée des éléments immatures de la moelle (20 % de promyélocytes) ni anémie ni thrombopénie. La transformation aiguë ne fut confirmée que 2 mois plus tard.

- Chez 3 autres, l'évolution est à peu près comparable

Après respectivement 90 jours et 55 jours de busulfan

. la régression de la splénomégalie est nulle ou minime

. l'effet sur la leucocytose est par contre notable (réduction de la leucocytose initiale voisine de 200.000 à 44.000, 33.000 et 16.000 GB respectivement) ;

. tantôt les plaquettes restent normales, tantôt la thrombocytose initiale s'aggrave, tantôt au contraire, la thrombopénie initialement modérée (150.000) s'aggrave.

. au cours même du traitement apparaissent des signes d'alarme: brutale hypertrophie hépatique et ganglionnaire, fièvre, syndrome hémorragique et douleurs osseuses, adénopathies

. et le médullogramme confirme la transformation aiguë.

- Dans un dernier cas enfin, qui semblait suivre la même évolution : apparition après un mois de traitement, d'une anémie, d'une thrombopénie et d'une élévation des blastes dans le sang (13 %) et dans la moelle (19 %). L'hydroxyurée substituée au busulfan a permis d'obtenir une rémission de bonne qualité avec en particulier réparation de l'anémie, de la thrombopénie et disparition presque complète des blastes qui s'est poursuivie 6 mois.

2°) Hydroxyurée

Le tableau suivant résume les résultats obtenus avec l'hydroxyurée.

Durée du traitement d'attaque	Posologie initiale	durée de la rémission	remarque
21 j	45mg/kg/j	10 mois	
14 j	45mg/kg/j	7 mois	réparation de la thrombopénie initiale
28 j	40mg/kg/j	5 mois	persistance de la thrombopénie initiale
17 j	50mg/kg/j	1 mois1/2	correction de l' hyperplaquettose initiale
22 j	40mg/kg/j	17 j	

- Tous ces malades ont reçu un traitement d'entretien par HU
- Chez 3 d'entre eux la transformation aiguë a succédé sans transition à la première rémission
- Les 2 autres ont présenté avant celle-ci une rechute myélocytaire.

3°) La radiothérapie splénique

- seule ou suivie de busulfan (1 fois) a été utilisée 3 fois. Elle a permis, chaque fois, d'obtenir une rémission incomplète de 3, 3 et 4 mois respectivement.

4°) Chez un malade, la 6-Mercaptopurine a été utilisée comme traitement initial en raison des symptômes inquiétants : hyperplaquettose (1.600.000), basophilie sanguine (10 %), élévation modérée des éléments immatures dans la moelle et le sang. La transformation aiguë est survenue après 6 mois 1/2 de rémission partielle au cours de laquelle persistait l'hyperplaquettose et la basophilie.

5°) Enfin la rubidomycine a été utilisée initialement chez un malade ayant une blastose médullaire notable et des signes d'infarctus splénique.

La rémission incomplète obtenue en 1 mois s'est poursuivie 9 mois encore avec un traitement d'entretien d'hydroxyurée.

IV - La transformation aiguë

A - Modalités d'installation

- La transformation aiguë peut survenir au cours même du traitement initial et avant toute rémission, cette éventualité a été observée 4 fois. Ou sans transition, faisant suite à une rémission plus ou moins complète. Parfois au contraire, son installation est plus progressive au cours d'une poussée apparemment myélocytaire mais s'enrichissant, tantôt de nouvelles manifestations cliniques (fièvre, douleurs osseuses, signes hémorragiques, adénopathies, plus souvent altération isolée de l'état général), tantôt hématologiques, qui peuvent exister en dehors de tout signe clinique.

Parmi les plus fréquentes sont :

. la thrombocytose (6 fois) ou la thrombopénie secondaire (4 fois)

. l'augmentation d'abord modérée des éléments granuleux immatures du sang ou de la moelle (6 fois)

. la basophilie sanguine (5 fois)

. l'anémie (2 fois)

. une seule fois, une pancytopénie peut-être d'origine thérapeutique, a précédé de 4 mois la transformation confirmée.

. Enfin, à deux reprises, la période précédant immédiatement la phase de transformation aiguë a été marquée par des anomalies de la lignée érythroblastique, anémie érythroblastémie, intense érythroblastose médullaire. Elles survenaient en dehors de toute hémolyse, au moins importante, de toute hémorragie et ne semblaient pas liées à un effet toxique du traitement. Dans les 2 cas, existait une fibrose médullaire. Voici le résumé de ces observations

1ère OBSERVATION : B. Marcel - homme de 47 ans.

Début de la LMC en septembre 1965.

Il s'agit d'une forme typique avec splénomégalie atteignant l'ombilic

NFS : 240.000 GB, 41 % de PN, 3 PE, 3 PB.

Myélémie à 50 %, l'ensemble hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes = 18%, 9,75 g d'hémoglobine, 3.100.000 GR, on note une anisocytose, mais il n'existe pas de déformation érythrocy-

taire, la réticulocytose est égale à 1 %, il y a 4 % d'érythroblastes dans le sang circulant. 160. 000 plaquettes de morphologie normale.

La moelle est très riche, avec 89 % d'éléments granuleux, l'ensemble hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes, est égal à 9 %, 8 % d'érythroblastes ; les mégacaryocytes sont nombreux.

Les PAL sont à 12 %, la recherche du chromosome Ph1 est positive, il n'a pas été pratiqué de biopsie médullaire initiale.

Le traitement par Busulfan entraîne une rémission complète avec en particulier disparition de la thrombopénie modérée initiale de 2 mois 1/2.

Au terme de cette rémission, survient une rechute myélocytaire modérée avec réapparition de la splénomégalie, hyperleucocytose entre 10. 000 et 20. 000 GB avec myélémie qui obligent à la reprise d'un traitement par le busulfan à dose faible.

Au mois d'août, une hospitalisation est motivée par l'apparition d'une anémie et d'une thrombopénie brutale qui font redouter une transformation aiguë.

Cliniquement, on retrouve un subictère la rate dépasse l'ombilic, le foie dépasse de 3 travers de doigt le rebord costal.

L'hémoglobine est à 7, 5 g.

Il existe une érythroblastémie d'abord modérée puis considérable, jusqu'à 110 % d'hématies nuclées pour 100 éléments blancs.

Une anisocytose et une poïkilocytose, certaines hématies comportent des granulations basophiles, pourtant les déformations érythrocytaires n'atteindront jamais l'aspect qu'elles revêtent dans les splénomégalies myéloïdes.

Le taux des réticulocytes est bas, 1, 7 à 2, 5 %

Les globules blancs sont à 12. 000 puis à 25. 000,

La myélémie à 30 % avec 10 et 15 % d'éléments très jeunes

Le taux de PAL est tantôt nul, tantôt égal à 30 %

Les plaquettes sont comprises entre 25 et 40. 000.

La moelle à la ponction est peu riche.

Le pourcentage des éléments blastiques ne dépasse à aucun moment 5 %

Les éléments granuleux ne représentant que 44 % des éléments médullaires, ce pourcentage va s'abaisser même jusqu'à 13 %.

Par contre, existe une intense hyperplasie érythroblastique à 46 % au début, s'élevant même ultérieurement jusqu'à 80 %. Ces érythroblastes sont PAS +.

Les mégacaryocytes sont rares.

La biopsie médullaire montre une charpente osseuse normale, la moelle est le siège d'une fibrose diffuse au sein de laquelle se trouve des éléments myéloïdes de tous les types, plus ou moins pycnotiques. Il n'existe aucune hyperplasie granuleuse permettant d'évoquer une leucose myéloïde chronique.

L'étude isotopique montre une cinétique du fer analogue à celle observée dans les splénomégalies myéloïdes. Il n'y a à peu près aucune fixation osseuse, l'essentiel de la radioactivité est fixé par la rate, et à un moindre degré par le foie.

On ne retrouve par ailleurs aucun signe d'hémolyse.

La bilirubine indirecte est à 6, 5 mg/l.

Le test de Coombs, la recherche d'agglutinines irrégulières sont négatifs, on ne retrouve pas non plus d'hémorragie et les radios digestives sont normales.

Cet état va se prolonger pendant 3 mois, peu influencé par un traitement (delta cortisone et hydroxyurée) jusqu'à la transformation blastique terminale.

2ème OBSERVATION : M. Berthe - 52 ans.

Début de la LMC en novembre 1965.

Splénomégalie dépassant l'ombilic.

NFS : 2. 600. 000 GR, 8, 5 g d'hémoglobine

Anisocytose discrète

90. 000 GB, 66 % de PN, 2 PE, 5 PB.

Myélémie, 26 %

Total hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes = 8 %

420. 000 plaquettes.

La moelle est riche avec 96 % d'éléments granuleux, dont 9 % d'éléments éosinophiles, 4 % d'érythroblastes.

Les mégacaryocytes sont présents en nombre normal.

La biopsie médullaire initiale montre une charpente osseuse normale. La moelle est complètement infiltrée par des éléments granuleux à différents stades de maturation ; il ne persiste que de rares mégacaryocytes et de très rares érythroblastes : il n'y a pas de fibrose.

Le traitement par busulfan amène une première rémission complète de 4 mois.

Au mois d'octobre, la malade est réhospitalisée pour une asthénie et une anémie, il existe un pôle supérieur de rate palpable, la numération montre alors, 7, 25 g d'hémoglobine et 8 % d'érythroblastes, anisocytose et discrète poïkilocytose.

Les réticulocytes sont à 2 %.

7800 GB, 60 % de PN, 1 % de PE, 24 lymphocytes, 1 monocyte, une myélémie à 14 %, 300. 000 plaquettes.

La moelle est de richesse moyenne avec :

8 % de blastes

28 % d'éléments granuleux

54 % d'érythroblastes

Les mégacaryocytes sont en nombre normal.

La biopsie médullaire montre des spicules osseux larges et épais anastomosés les uns aux autres.

Les cellules graisseuses n'ont pas totalement disparu, mais sont considérablement diminuées.

On constate une fibrose importante, diffuse, non seulement de structure réticulée mais collagène et pré-collagène.

Au sein de cette fibrose existent de très nombreux éléments cellulaires qui, pour la plupart, sont des mégacaryocytes, les éléments granuleux sont considérablement diminués et les formes souches ou jeunes sont pratiquement inapparentes.

Le test de Coombs est négatif

Il n'existe pas d'hémorragies digestives

Ce tableau va persister un mois avant l'apparition de la TA confirmée.

Une 3ème OBSERVATION est un peu différente dans ses circonstances de survenue : elle concerne un homme de 59 ans dont la leucémie myéloïde chronique au départ tout à fait banale, se transforme au bout de 12 mois.

C'est entre deux poussées de transformation blastique qu'un tableau analogue aux 2 précédents a pu être observé.

Anémie, réticulocytose à 10 %

5.400 GB avec myélémie à 9 %

30.000 plaquettes

Moelle de richesse normale :

avec 77 % d'érythroblastes

- 13 % d'éléments granuleux

diminution des mégacaryocytes.

Là encore il n'existe aucun signe d'hémorragie ni d'hémolyse.

B - Tableau clinique et hématologique de la transformation aiguë:

Si elle s'individualise nettement par sa précocité d'apparition, la transformation aiguë n'a dans ce groupe que peu d'originalité clinique ou hématologique.

a) - Côté clinique, les signes rappelant une leucémie aiguë sont fréquents mais pas absolument constants : c'est le cas de la fièvre rencontrée 18 fois, des douleurs osseuses et du syndrome hémorragique retrouvée seulement 10 fois chacun.

La splénomégalie manquait au stade tout initial de la transformation dans 4 cas.

Les adénopathies sont beaucoup plus fréquentes qu'en phase myélocytaire rencontrées 13 fois. Elles peuvent dominer la scène comme ce fut le cas dans une transformation initialement localisée au ganglion qui précéda de 4 mois l'envahissement sanguin et médullaire par les blastes. Dans un autre cas, de volumineuses adénopathies inguinales se sont révélées à l'autopsie être le siège d'éléments "sarcomateux" dont la signification sera envisagée lors de la "discussion".

C'est uniquement à la phase de transformation qu'ont été notées dans cette série des localisations cutanées (2) : une méningite leucoblastique et une localisation testiculaire.

b) - Côté hématologique :

- L'anémie n'est pas constamment sévère (16 fois inférieure à 9 gr d'Hb)

- Le taux de plaquettes est extrêmement variable :

tantôt abaissées (21 cas dont 13 inférieure à 100. 000)

tantôt normales (5 cas)

8 fois elles sont augmentées (supérieure à 800. 000 5 fois)

- la leucocytose peut être normale (4 fois), diminuée (5 fois) ou augmentée.

- une basophilie notable n'a été retrouvée que 4 fois.

- l'augmentation des éléments granuleux immatures : hémoblastes, myéloblastes promyélocytes est souvent nette dès l'examen du sang, elle ne manque que 8 fois.

- dans la moitié des cas existe un hiatus franc.

- la blastose médullaire dépasse 50 % dans 19 cas, elle est comprise entre 33 et 50 % dans 12 cas. 3 fois la blastose médullaire est inférieure à 33 %, il s'agit : d'un cas de transformation ganglionnaire localisée ; dans les 2 autres cas, nous avons considéré que la transformation aiguë était néanmoins affirmée par l'existence d'une augmentation franche des blastes dans le sang une fois, et à la biopsie médullaire l'autre fois.

Le type cytologique des blastes dans 12 cas où il a pu être précisé est résumé dans le tableau suivant :

Aspect des blastes Grunwald-Giesma	nombre des cas
"lymphoblastique"	3
Promyélocytaire ou à prédominance promyélocytaire	3
myéloblastique	4 (1 cas avec corps d'Auer)
Hémocytoblastes myélogènes	1
inclassables	1

La biopsie médullaire a été pratiquée 11 fois à la période de transformation aiguë ou au voisinage immédiat de celle-ci.

8 fois elle montre la présence d'une myélolibrose souvent intense. Dans 2 de ces cas, la biopsie faite à la période initiale de la maladie ne montrait pas de fibrose et il est permis de penser qu'elle est apparue secondairement.

Pourtant, chez un malade de 18 ans, il semble bien que cette fibrose existait déjà au début de la maladie, puisque les ponctions sternales étaient difficiles à réaliser et qu'une biopsie osseuse avait échoué en raison de l'extrême dureté de l'os.

A la période de transformation existaient : un épaississement de la corticale des os longs sur les clichés et une myélofibrose intense avec épaississement des lamelles osseuses à la biopsie.

6 fois seulement, la biopsie médullaire confirme l'existence d'un pourcentage élevé de blastes, dans l'ensemble, les renseignements qu'elle apporte pour le diagnostic de transformation aiguë sont inférieurs à ceux fournis par le myélogramme. Elle a permis cependant d'affirmer la transformation une fois, avant que la myélogramme ne montre une blastose franche.

Groupe III

Chez 16 malades, la biopsie médullaire faite lors du diagnostic initial de la leucémie myéloïde chronique et avant l'apparition des signes de transformation aiguë montre une fibrose médullaire.

A - Délai médian d'apparition de la transformation aiguë dans ce groupe :

- Calculée selon la méthode actuarielle, la durée médiane de la phase myélocytaire, est située entre 27 et 30 mois (courbe 1). Elle apparaît donc à peine inférieure à celle de l'ensemble du groupe (33 à 34 mois).

B - Le tableau clinique et hématologique initial est résumé, par ailleurs, comparé aux groupes II, IV.

C - Résultat de la biopsie médullaire :

- Ce groupe de 16 malades a été sélectionné en raison de la présence à la biopsie médullaire d'une fibrose initiale

il s'agissait dans 13 cas d'une fibrose collagène nette, associée, dans tous les cas où la coloration de Vilder a été pratiquée, à une augmentation de la trame réticulinique ; 2 fois existait en outre une ostéosclérose débutante

3 fois l'augmentation de la trame réticulinique existait seule.

- Les éléments myéloïdes : Dans tous les cas existe une hyperplasie granuleuse plus ou moins marquée :

. 12 fois les éléments granuleux apparaissent à tous les stades de maturation

. 3 fois existe une augmentation des éléments immatures

. 1 fois le noyau de ces éléments est picnotique, difficilement reconnaissable.

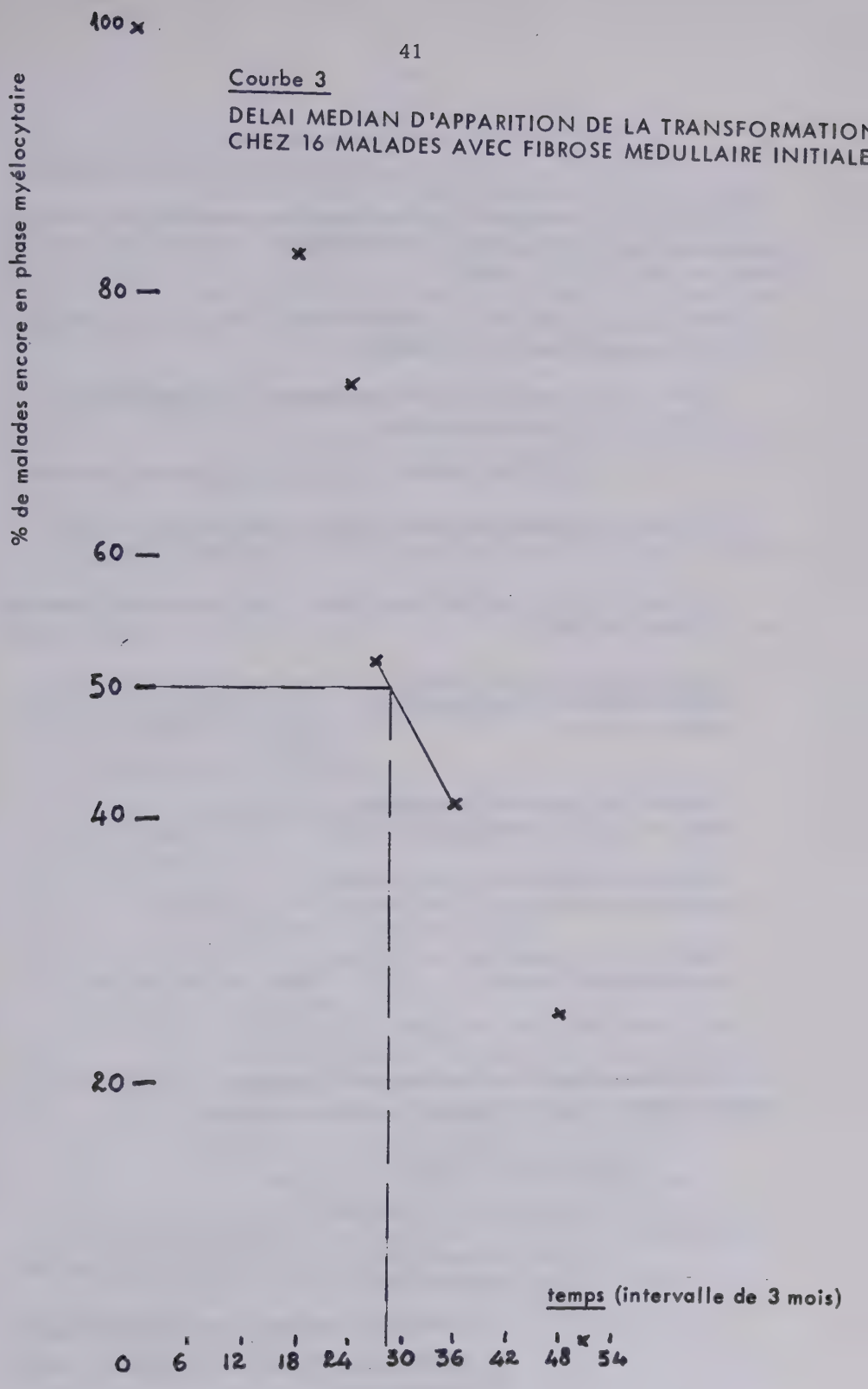
9 fois une augmentation des mégacaryocytes est signalée

Les érythroblastes apparaissent le plus souvent diminués.

D - Etude isotopique rapide par le Fe 59 a été pratiquée 8 fois :

Courbe 3

DELAI MEDIAN D'APPARITION DE LA TRANSFORMATION
CHEZ 16 MALADES AVEC FIBROSE MEDULLAIRE INITIALE



- 2 fois il n'y a pas d'érythroblastose splénique notable,

- 6 fois l'érythroblastose splénique est nette au contraire, associée 2 fois à une fixation osseuse modérée ; 4 fois la fixation osseuse est très faible ou nulle.

E - Le splénogramme, pratiqué 5 fois, confirme dans tous les cas la métaplasie granuleuse splénique

- 4 fois existe une érythroblastose splénique modérée : (8 - 8 - 15 et 23 % d'érythroblastes)

- 3 fois un petit nombre de mégacaryocytes est retrouvé.

F - Le taux des phosphatases alcalines leucocytaires, déterminé 11 fois est toujours inférieur à 20 % - il est nul 7 fois.

G - La durée d'évolution des malades de ce groupe est résumée dans le tableau suivant :

7 malades ont subi une transformation aiguë après une évolution myélocytaire de	16, 18, 23, 25, 26, 36 et 45 mois.
1 malade est décédé en phase myélocytaire (aplasie au busulfan) après	15 mois
1 malade a été perdu de vue en phase myélocytaire après	11 mois
7 malades sont encore en vie en phase myélocytaire après	2, 3, 14, 16, 19, 38 et 47 mois.

H - Traitements : les traitements utilisés chez 15 malades et leurs résultats sont résumés dans le tableau suivant :

1°) Busulfan = 7 malades

a) Rémission de bonne qualité = 3

durée = 21 mois (phase d'hypoplasie médullaire de 4 mois)

= 2 mois (thrombopénie post-thérapeutique)

= en cours après 3 mois (thrombopénie post-thérapeutique)

b) Résultats incomplets = 2

durée = 7 mois (hyperleucocytose et splénomégalie) la poursuite du traitement à faible dose a entraîné une hypoplasie de 1 mois.

durée = 9 mois (hyperleucocytose et thrombocytose) La poursuite du traitement à dose forte a entraîné une aplasie mortelle.

c) Echec = 1 échec partiel est dû à l'indocilité du malade

1 rémission apparemment de bonne qualité a été suivie d'une rechute myélocytaire en moins d'un mois.

Ce groupe comporte une forte proportion d'incidents et même d'accidents thérapeutiques.

Ils ont été observés 3 fois après des traitements courts et à dose correcte.

2 fois ils sont survenus au cours d'un traitement prolongé en raison du caractère incomplet de la rémission.

2°) Hydroxyurée = 5 malades.

a) Rémission de bonne qualité = 2

durée = 14 mois

= en cours après 9 mois (adjonction de 6-Mercaptopurine au bout de 5 mois)

b) Rémission partielle = 3

durée = 13 mois (splénomégalie, thrombocytose, hyperleucocytose) suivie après adjonction de 6-Mercaptopurine d'une rémission de bonne qualité de 9 mois.

= 19 mois (splénomégalie), adjonction de 6-Mercaptopurine au bout de 7 mois.

= 13 mois (splénomégalie, hyperleucocytose).

3°) Association hydroxyurée, deltacortisone, 6-Mercaptopurine

Rémission de bonne qualité en cours après 3 mois.

4°) 6-Mercaptopurine

Rémission partielle (hyperleucocytose, thrombocytose) de 9 mois.

5°) Rubidomycine + Hydroxyurée

Rémission de bonne qualité pbtenue en 1 mois et qui se poursuit depuis un an avec un traitement d'entretien d'Hydroxyurée.

Groupe IV

51 malades ont, au moment où le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est porté, un pourcentage anormalement élevé dans le sang ou dans la moelle d'éléments granuleux immatures (hémoblastes, myéloblastes et promyélocytes). Leur taux étant cependant insuffisant pour qu'on puisse parler de "transformation aiguë".

A - Choix des malades :

Pour 150 hémogrammes ou myélogrammes initiaux de leucémie myéloïde chronique en phase myélocytaire : Un taux d'hémoblastes + myéloblastes supérieur à 10 % des éléments granuleux n'est retrouvé que dans 20 % des cas dans le sang et dans 16 % des cas dans la moelle.

Un taux d'hémoblastes + myéloblastes supérieur à 20 % n'est retrouvé que dans 15 % des cas dans le sang, et dans 23 % des cas dans la moelle.

Nous avons donc sélectionné tous les malades ayant initialement un taux d'hémoblastes + myéloblastes supérieur à 10 % dans le sang ou dans la moelle ou un taux d'hémoblastes + myéloblastes + promyélocytes supérieur à 20 % dans le sang ou dans la moelle. A de rares exceptions près, les malades remplissant le 1er critère de sélection remplissent également le second.

B - Délai médian d'apparition de la transformation aiguë :

Calculé selon la méthode actuarielle, la durée médiane de la phase myélocytaire chez ces 51 malades est située entre 21 et 24 mois. (Courbe 4).

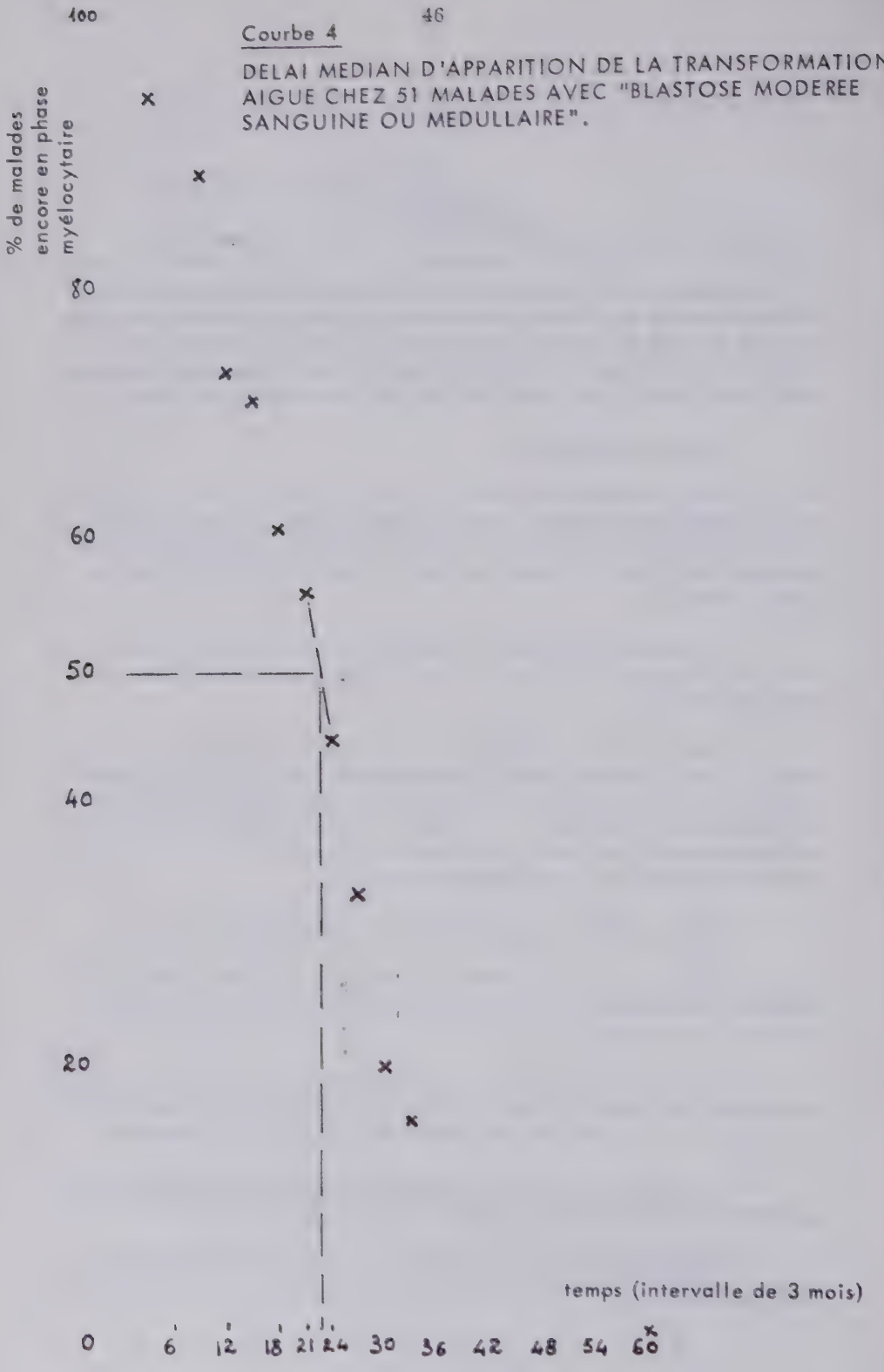
Ce délai est identique , que l'on considère le groupe ou l'augmentation des éléments immatures est constaté dans le sang et dans la moelle (34 malades) ou seulement dans le sang (17 malades).

C - Le tableau clinique et hématologique initial est résumé par ailleurs, comparé à ceux des groupes II et III.

D - Voici brièvement résumés les résultats des divers traitements utilisés :

Courbe 4

DELAI MEDIAN D'APPARITION DE LA TRANSFORMATION AIGUE CHEZ 51 MALADES AVEC "BLASTOSE MODEREE SANGUINE OU MEDULLAIRE".



1° Busulfan : 23 malades.

a) Rémissions de bonne qualité = 13

durée : non connue dans un cas

dans les autres 2 - 2 - 2 - en cours après 3 mois - 4 - 6 - 7 - 9 - 12 - 14 - 21 et 24 mois.

b) Résultats partiels = 8

durée : 1 mois (thrombocytose)

1 mois (hyperleucocytose)

3 mois (basophilie supérieure à 10 %)

3 mois 1/2 (hyperleucocytose)

4 mois (thrombocytose et basophilie)

4 mois (basophilie)

6 mois (thrombocytose)

6 mois adénopathies).

c) Echecs = 2

2° Hydroxyurée : 19 malades.

a) Rémissions de bonne qualité = 12

durée : 1 1/2 - 2 - 7 - 9 - 15 - 16 et 23 mois

en cours après 9 - 11 - 13 - 14 et 14 mois.

b) Résultats incomplets = 6

durée = 1 mois (splénomégalie)

4 mois (splénomégalie - hyperleucocytose)

8 mois (splénomégalie - hyperleucocytose - hyperplaquettose)

12 mois (hyperleucocytose - augmentation des éléments immatures)

16 mois (splénomégalie - hyperleucocytose - hyperplaquettose)

19 mois (thrombopénie).

c) Echec = 1.

4° 6-Mercaptopurine :

- 4 résultats partiels.

durée = 3 semaines (splénomégalie - thrombocytose)

1 mois (thrombocytose)

4 mois (hyperleucocytose avec augmentation des éléments immatures - thrombopénie)

9 mois (hyperleucocytose - thrombocytose)

3° Rubodomycine + Hydroxyurée :

- 1 rémission de bonne qualité poursuivie 20 mois avec un traitement d'entretien d'hydroxyurée.
- 1 résultat partiel durant 5 mois avec un traitement d'entretien d'hydroxyurée.

5° Association Hydroxyurée - 6-Mercaptopurine, delta cortisone

- 1 malade est en rémission de bonne qualité depuis 3 mois.

6° P 32

- 1 malade a eu une rémission incomplète de 6 mois avec ce traitement.

7° Enfin 1 malade a reçu successivement du Busulfan pendant 40 jours puis de l'Hydroxyurée - sa rémission de bonne qualité s'est poursuivie 25 mois.

3è PARTIE

Résumé et comparaison, sous forme de tableaux, de la fréquence des principaux signes cliniques et hématologiques initiaux dans les groupes suivants :

- Groupe II : des formes transformées en moins de 15 mois

- Groupe III : des formes avec myélofibrose initiale

- Groupe IV : des formes avec "blastose modérée" initiale.

Ces 3 groupes sont comparés :

- avec un groupe de 26 malades sélectionnés en raison de la longue durée de leur période myélocytaire (supérieure à 1 fois 1/2 la médiane de l'ensemble des malades)groupe V

- enfin avec l'ensemble des malades groupe VI.

Les faits remarquables qui se dégagent de cette comparaison paraissent être :

. la fréquence d'une fièvre élevée dans le groupe III (fibroses)

. l'importance particulière de la splénomégalie dans le groupe III (fibrose), où elle dépasse nettement l'ombilic dans 50 % des cas, et dans le groupe IV (blastose modérée) ; la fréquence d'une hyperthrombocytose dans ces mêmes groupes (III et IV)

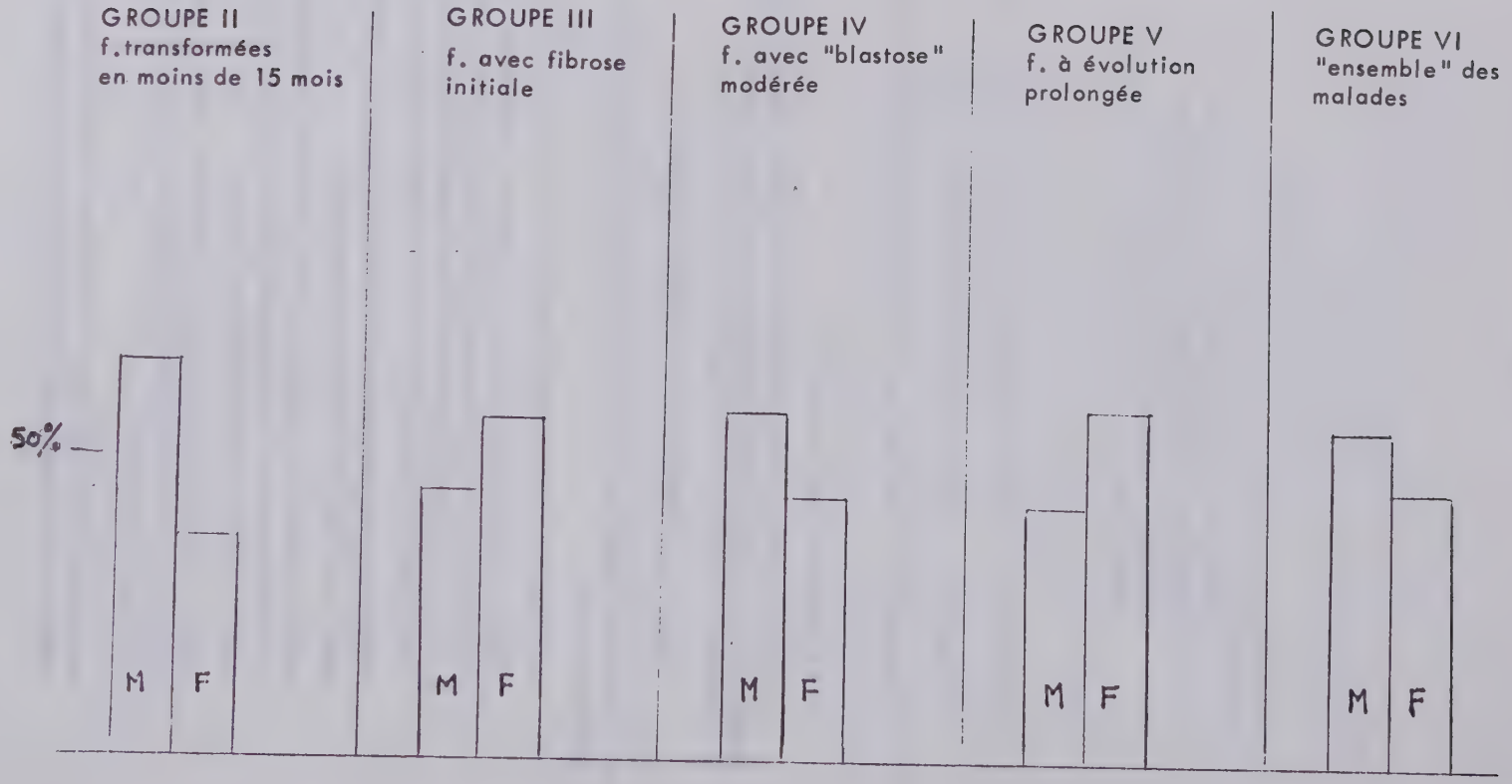
. l'augmentation fréquente de la blastose sanguine et médullaire dans le groupe des fibroses initiales (III)

. dans le groupe II (transformations précoces) la fréquence de la thrombopénie et à un moindre degré d'une basophilie, d'une anémie, d'une augmentation des blastes.

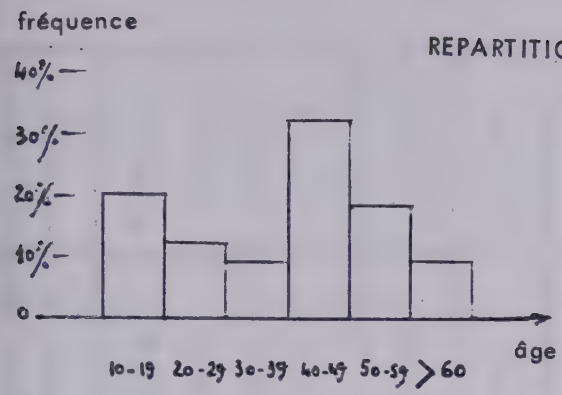
. enfin, une certaine prédominance féminine dans le groupe III (fibroses) retrouvée également dans les formes d'évolution prolongée (groupe V)

. un certain décallage vers les tranches d'âge les plus jeunes dans le groupe des transformations précoces (groupe II)

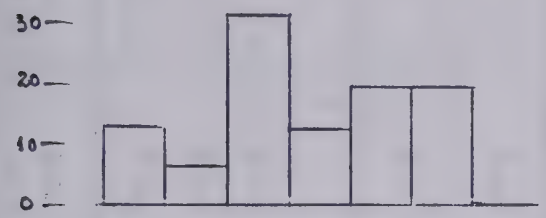
REPARTITION EN FONCTION DU SEXE



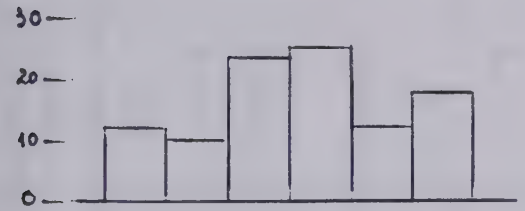
REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE



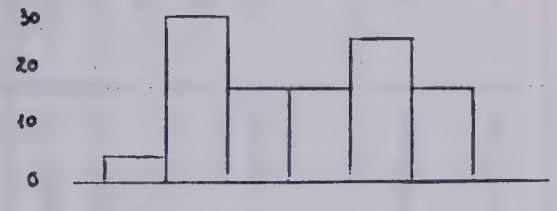
GROUPE II



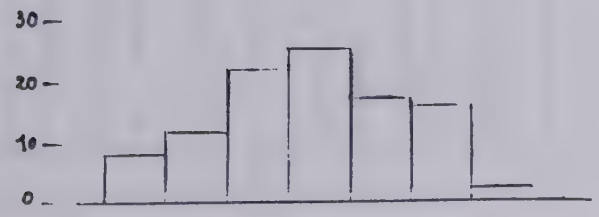
GROUPE III



GROUPE IV.



GROUPE V



GROUPE VI

FREQUENCE COMPAREE DES SIGNES CLINIQUES INITIAUX

	Groupe II transformation aiguë avant 15 mois	Groupe III fibrose initiale	Groupe IV blastose initiale modérée	Groupe V transformation aiguë après 48 mois	Groupe VI ensemble des malades
Fièvre					
modérée	23, 5 %	19 %	12 %	12 %	22 %
importante		25 %	6 %		
Syndrome hémorragique	10, 5 %	12, 5 %	10 %	12 %	15 %
Douleurs osseuses	3 %	6 %	8 %	5, 5 %	6 %
Splénomégalie					
minime ou nulle	18 %	12,5 %	16 %	42 %	20 %
modérée	12 %	12, 5 %	10 %	26, 5 %	18 %
importante	69 %	75 %	74 %	31,5 %	62 %
Hépatomégalie	33 %	25 %	27 %	21 %	39 %
Adénopathies	27 %	25 %	24 %	21 %	24 %

	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
Anémie :					
Taux d'hémoglobine entre 8 et 9, 5 gr	31 %	19 %	27 %	5 %	20 %
Taux d'hémoglobine inférieur à 8 g	3 %	12 %	4 %	0 %	4 %
Plaquettes :					
augmentée (sup. à 400. 000)	42 %	56, 5 %	61 %	44 %	46 %
normales (2 à 400. 000)	32 %	37, 5 %	31 %	56 %	38 %
diminuées (100 à 200. 000)	26 %	6 %	8 %	0 %	16 %
Globules blancs					
supérieurs à 300. 000	21 %	31 %	32 %	4 %	18 %
entre 100 et 300. 000	60 %	44 %	50 %	59 %	58 %
inférieurs à 100. 000	18 %	25 %	18 %	36 %	24 %
Basophilie sanguine supérieure à 7 %	24, 5 %	18 %	18 %	12 %	16 %
Augmentation des blastes					
dans le sang	24 %	31 %	100 %	12, 5 %	15 %
dans la moelle	26 %	44 %		14 %	23 %

FREQUENCE COMPAREE : DE LA MYELOFIBROSE INITIALE
DE L'ERYTHROPOIESE SPLENIQUE

	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
Myélofibrose	0 fois(14 biopsies	dans tous les cas	10 fois(31 biopsies)	?	20 fois(72 biopsies)
Erythroblastose splénique	5 fois(5 exam.)	6 fois(8 exam.)	10 fois (15 exam.)	?	25 fois (34 exam.)

TAUX INITIAL DES PHOSPHATASES ALCALINES LEUCOCYTAIRES

	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
Nombre d'examens	16	11	23	4	76
PAL basses ou nulles	12	11	21	3	62
PAL normales	2	0	0	0	6
PAL augmentées	2	0	2	1	8

COMPARAISON DE LA DUREE MOYENNE ET DE LA QUALITE

DE LA PREMIERE REMISSION

	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V
NOMBRE DE MALADES	34	15	51	18
BONNES REMISSIONS				
Nombre total	14	7	28	12
Durée moyenne	3 mois	8 1/2 mois	13 mois	12 mois
REMISSIONS PARTIELLES				
Nombre total	15	6	20	6
Durée moyenne	5 mois	10 1/2 mois	5 1/2 mois	17 mois
ECHECS	5	2	3	0

4é PARTIE

Incidence sur le délai médian d'apparition de la transformation aiguë des particularités cliniques et hématologiques initiales considérées comme de mauvais pronostic.

1°) splénomégalie absente ou minime (courbe : 5)

- 30 malades ont au moment du diagnostic une splénomégalie nulle ou minime.

- le délai médian d'apparition de la transformation aiguë dans ce groupe se situe entre 54 et 57 mois.

2°) leucocytose relativement faible (courbe : 6)

- 34 malades ont une leucocytose initiale inférieure à 100.000 GB

  le délai médian d'apparition de la transformation aiguë se situe entre 48 et 51 mois.

- 11 malades seulement ont une leucocytose inférieure à 40.000 GB

  le délai médian d'apparition de la transformation aiguë se situe entre 36 et 39 mois.

3°) Volume de la splénomégalie comparé au taux de leucocytes.

- 17 malades ont à la fois une splénomégalie nulle ou minime et une leucocytose faible :

  le délai médian de transformation se situe entre 45 et 48 mois.

- 9 malades ont à la fois une splénomégalie minime ou nulle et une leucocytose élevée :

  le délai médian de transformation se situe entre 24 et 27 mois.

  Ce groupe comporte en fait 2 transformations très tardives, 84 et 87 mois.

- 11 malades ont à la fois une très grosse rate et une leucocytose faible :

  le délai médian de transformation aiguë se situe entre 33 et 36 mois.

4°) Présence d'adénopathies lors de l'examen clinique initial (courbe : 7)

Ce groupe comporte 27 malades : le délai médian de transformation se situe entre 27 et 30 mois.

5°) Anémie initiale (courbe : 8)

- 25 malades ont initialement moins de 9, 5 gr d'hémoglobine

  le délai médian de transformation de ce groupe se situe entre 15 et 18 mois.

6°) Chiffre initial des plaquettes.

a) aucun malade vu initialement en phase myélocytaire n'avait moins de 100. 000 plaquettes

b) 18 malades ont une thrombopénie initiale modérée entre 100 et 200. 000

   le délai médian de transformation dans ce groupe se situe entre 21 et 24 mois (courbe : 9)

c) 58 malades avaient initialement un chiffre de plaquettes supérieur à 400. 000

   le délai médian de transformation est compris entre 27 et 30 mois. (courbe : 10)

7°) Basophilie initiale (courbe : 11)

- 18 malades ont une basophilie initiale supérieure à 7 %

  le délai médian d'apparition de la transformation aiguë se situe entre 15 et 18 mois dans ce groupe.

8°) Délai médian d'apparition de la transformation aiguë en fonction du traitement.

- Groupe des malades traités initialement par le Misulban (courbe 12)

a) malades recevant du Misulban sans traitement d'entretien

délai médian de transformation entre 30 et 33 mois

b) malades recevant en plus un traitement d'entretien

délai médian de la transformation entre 36 et 39 mois.

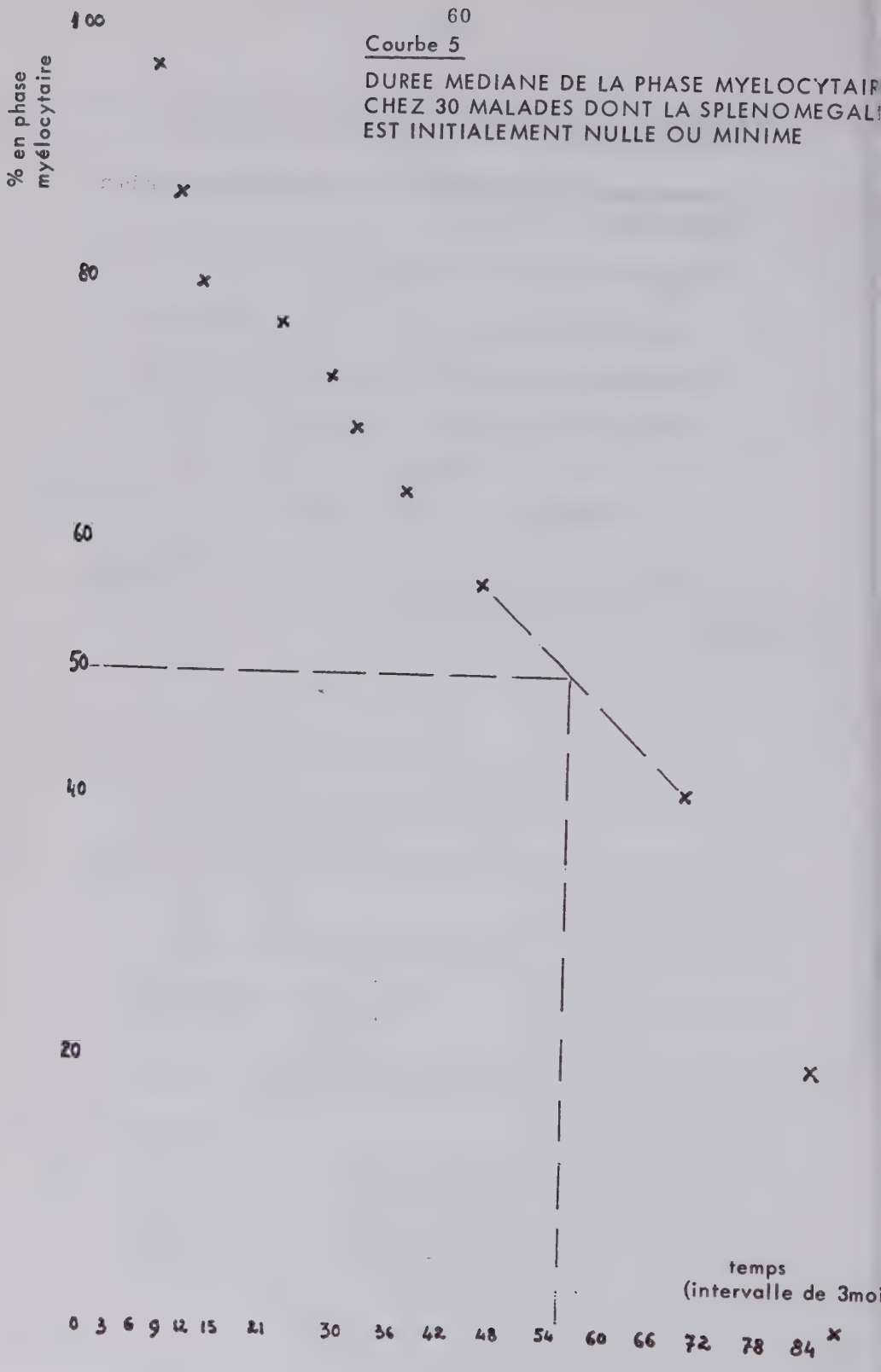
- Groupe recevant de l'Hydroxyurée (courbe : 13)

délai médian de la transformation aiguë entre 21 et 24 mois.

L'interprétation de ces différents résultats, surtout celui très criticable appréciant l'effet du traitement sur la date de transformation, sera discutée ultérieurement.

Courbe 5

DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIR
CHEZ 30 MALADES DONT LA SPLENOMEGAL
EST INITIALEMENT NULLE OU MINIME

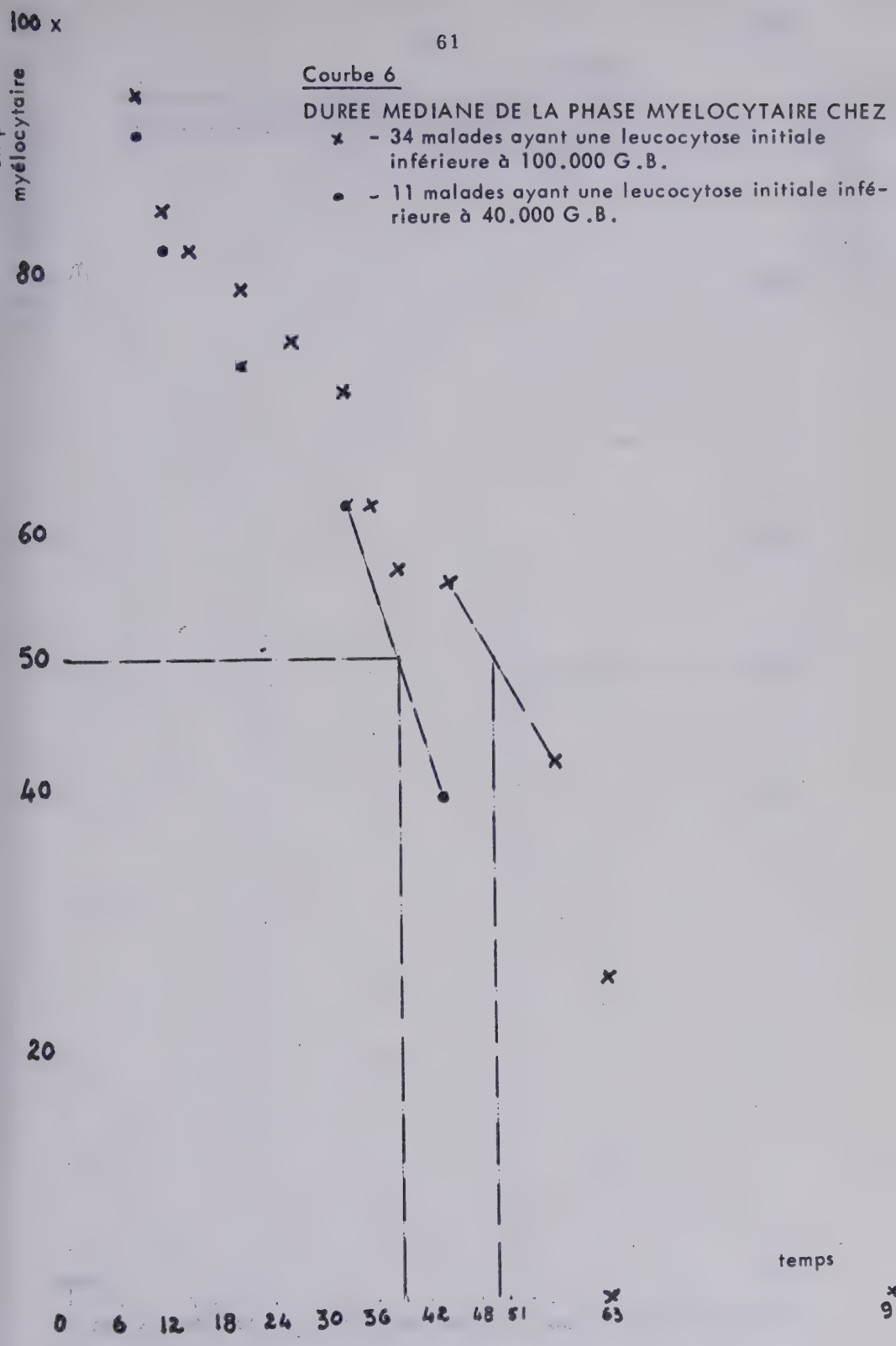


Courbe 6

DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIRE CHEZ

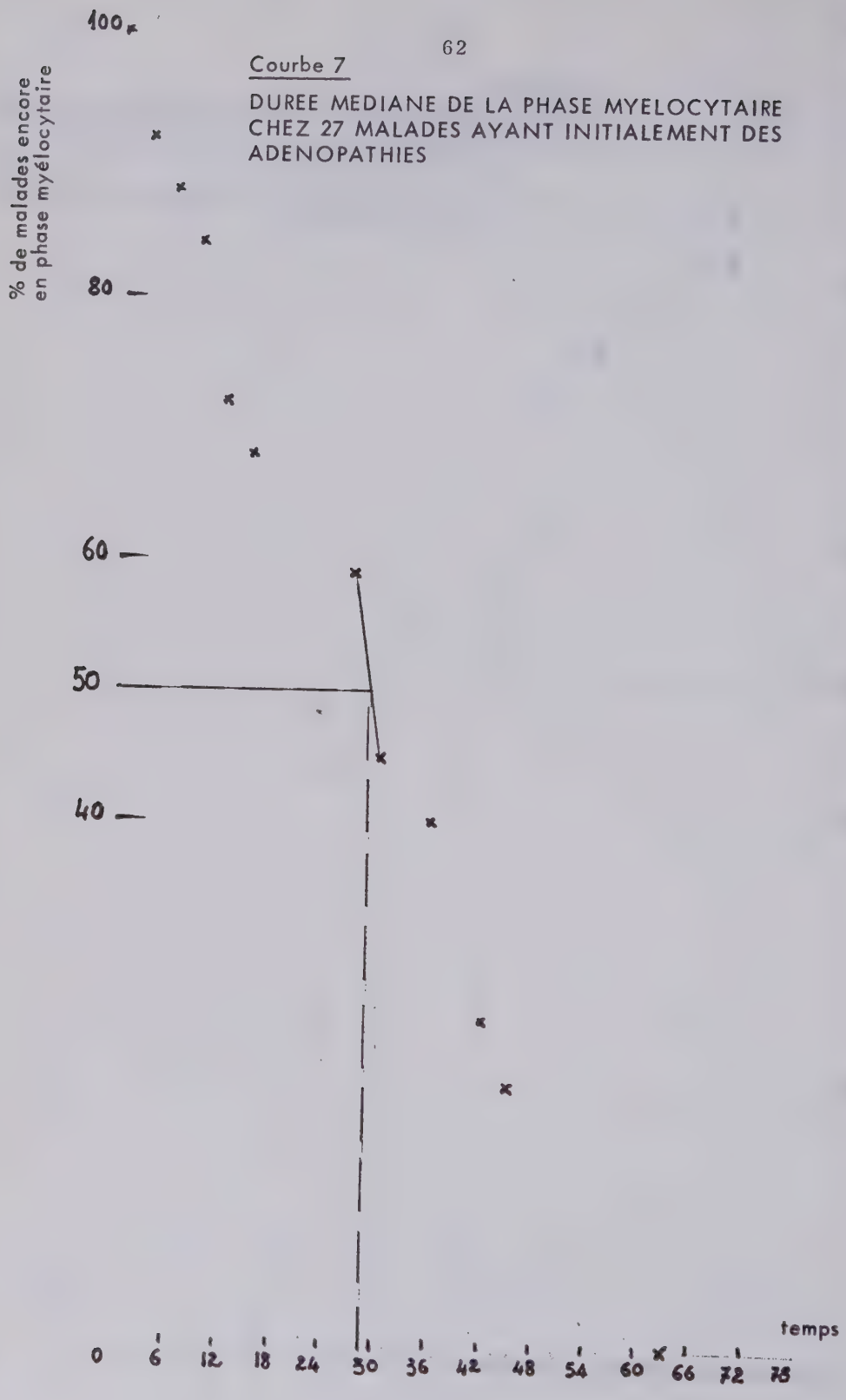
x - 34 malades ayant une leucocytose initiale inférieure à 100.000 G.B.

• - 11 malades ayant une leucocytose initiale inférieure à 40.000 G.B.



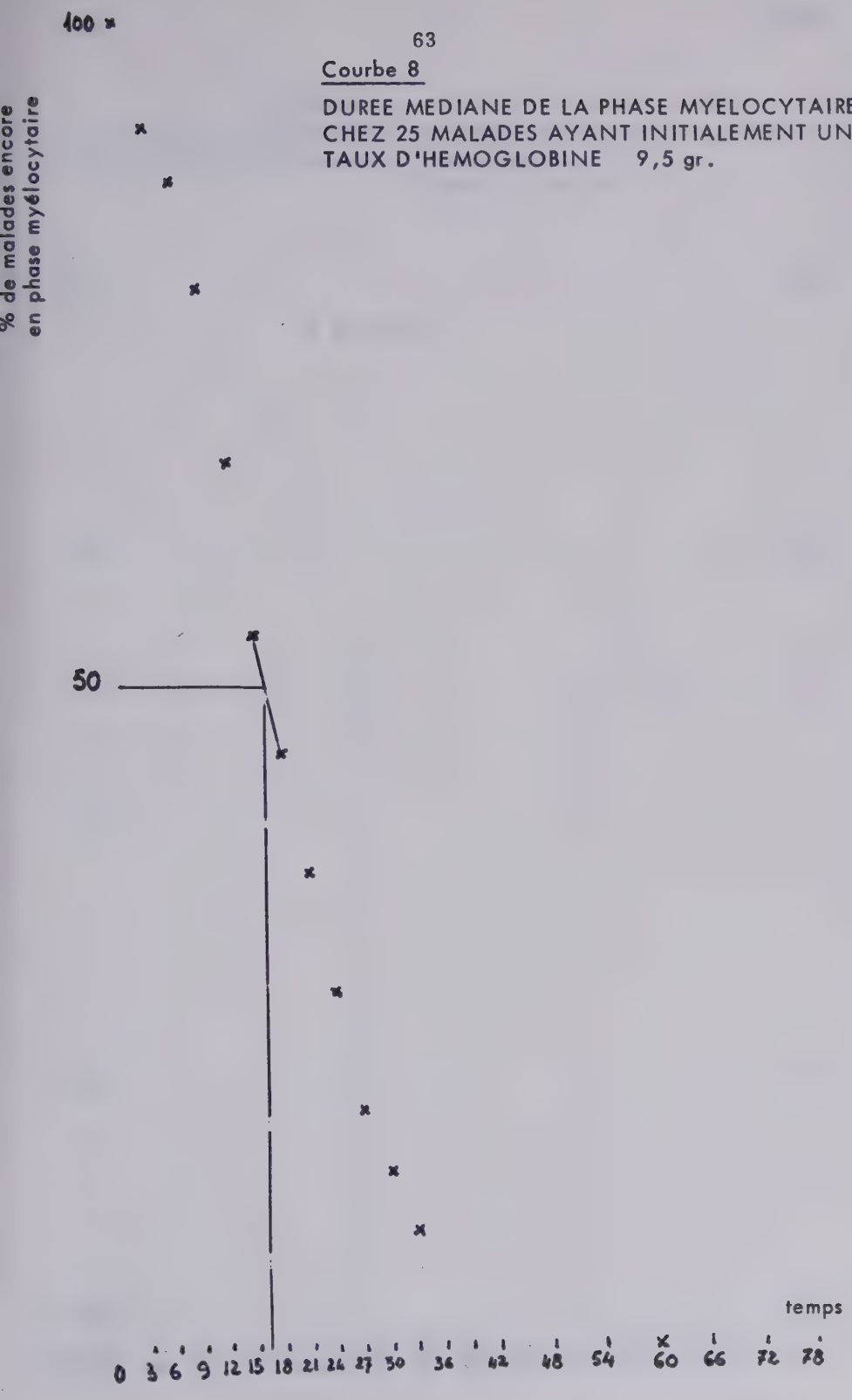
Courbe 7

DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIRE CHEZ 27 MALADES AYANT INITIALEMENT DES ADENOPATHIES

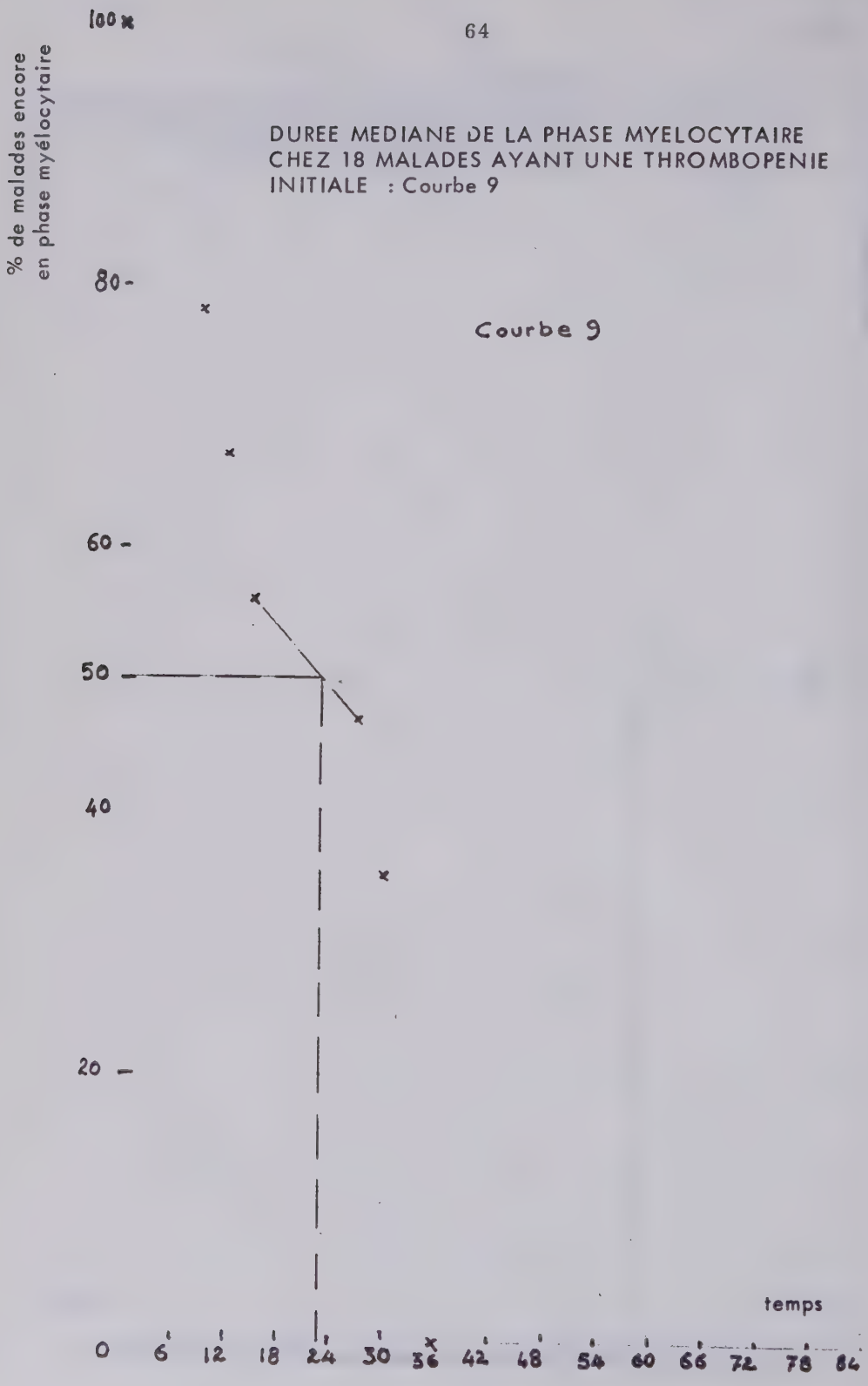


Courbe 8

DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIRE CHEZ 25 MALADES AYANT INITIALEMENT UN TAUX D'HEMOGLOBINE 9,5 gr.

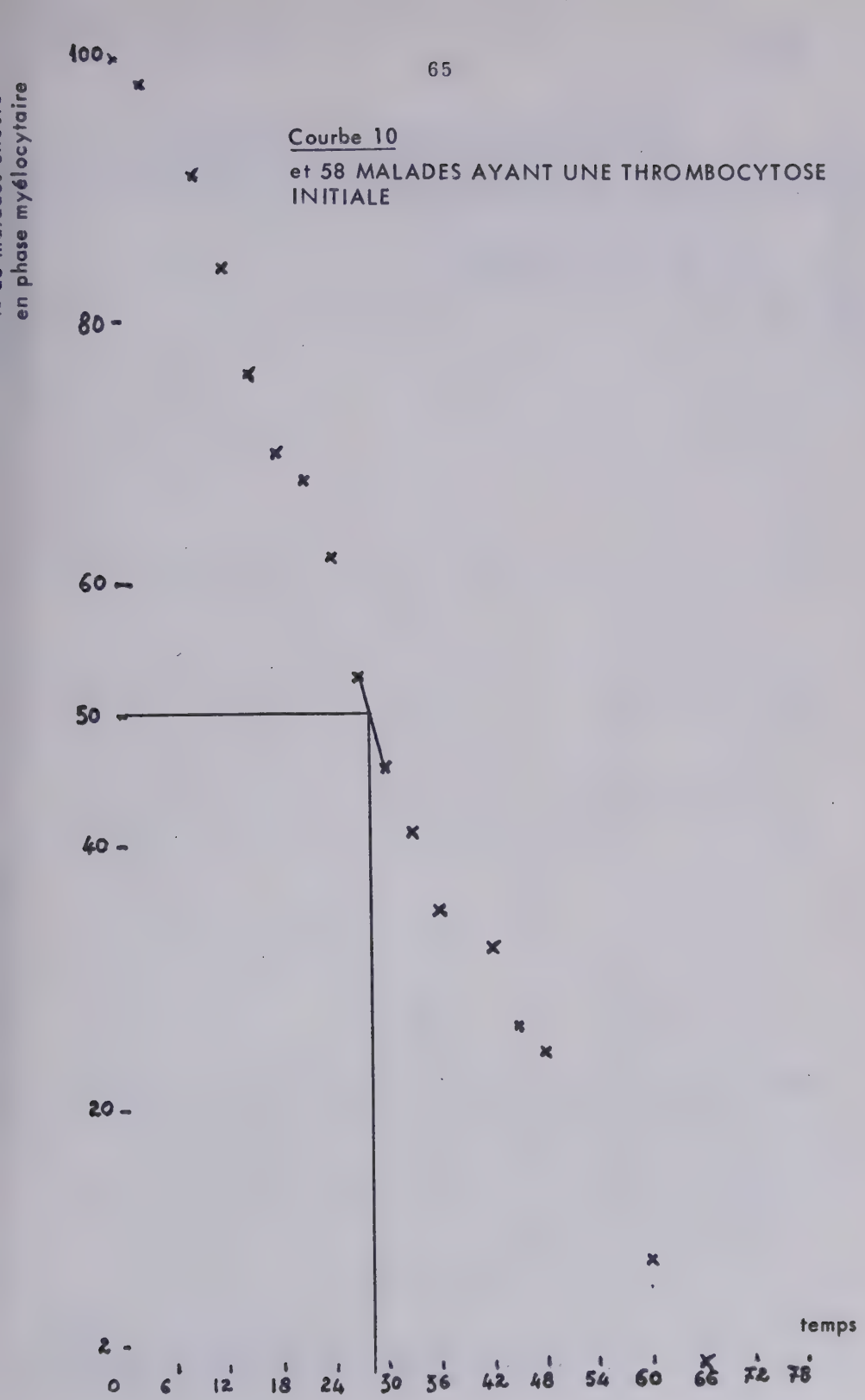


DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIRE CHEZ 18 MALADES AYANT UNE THROMBOPENIE INITIALE : Courbe 9



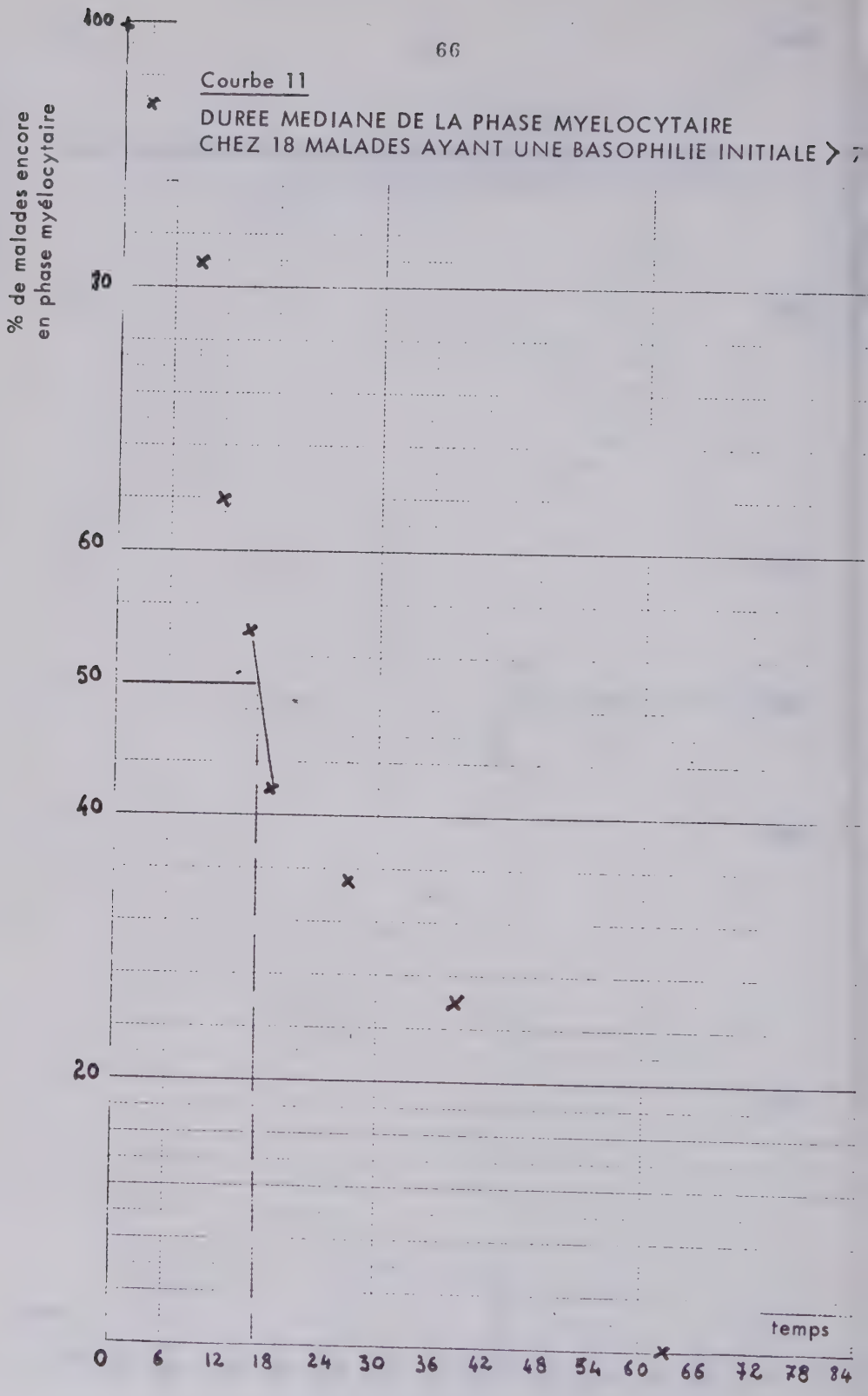
Courbe 10

et 58 MALADES AYANT UNE THROMBOCYTOSE INITIALE



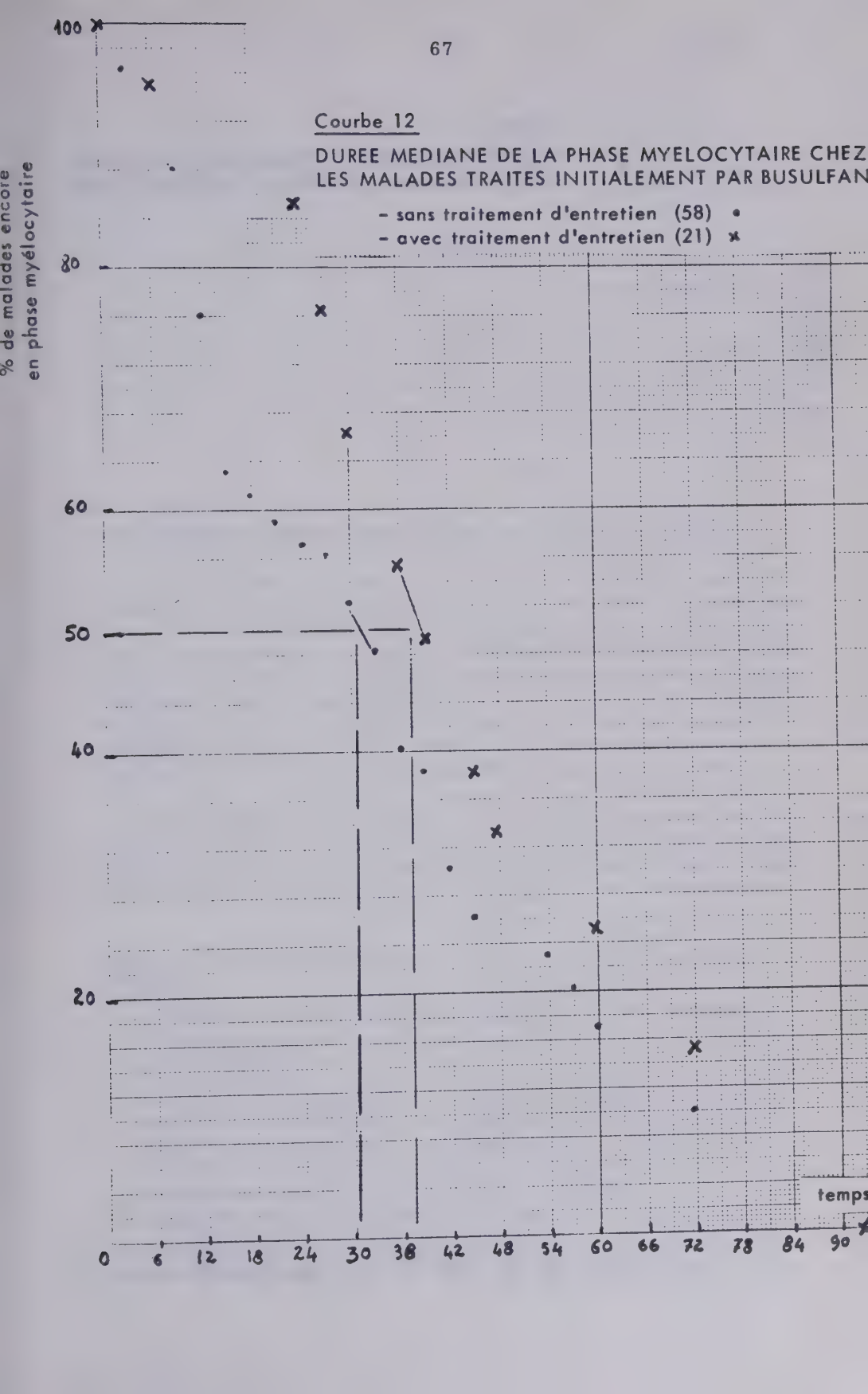
Courbe 11

DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIRE
CHEZ 18 MALADES AYANT UNE BASOPHILIE INITIALE > 7



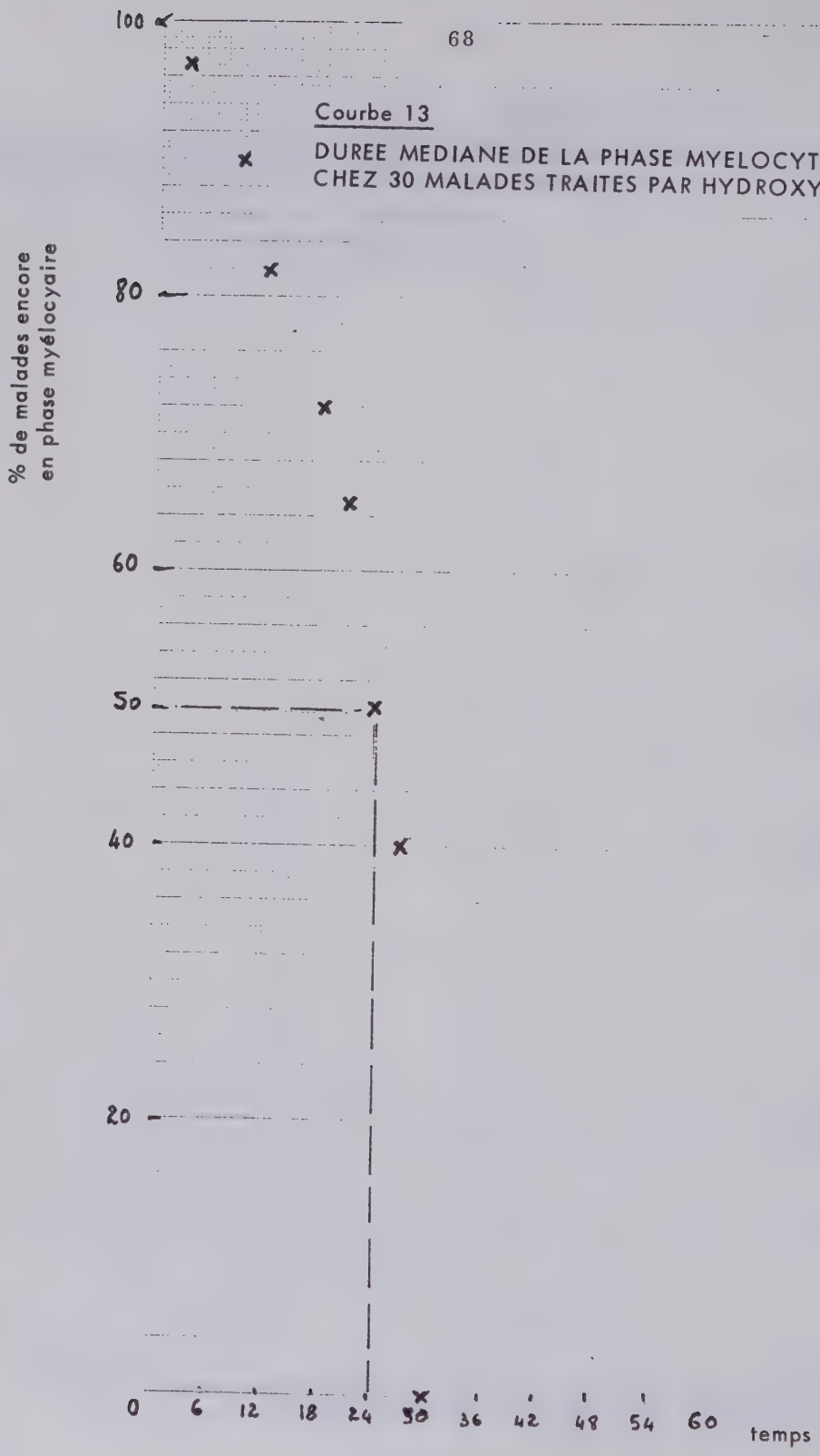
Courbe 12

DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIRE CHEZ
LES MALADES TRAITES INITIALEMENT PAR BUSULFAN



Courbe 13

DUREE MEDIANE DE LA PHASE MYELOCYTAIRE
CHEZ 30 MALADES TRAITES PAR HYDROXYUREE



5è PARTIE

DISCUSSION

A - DATE ET DEFINITION DE LA TRANSFORMATION AIGUE

C'est la durée de la phase myélocytaire qui a été choisie pour caractériser l'évolution des leucémies myéloïdes chroniques étudiées. Elle mesure le temps écoulé entre le diagnostic initial et le moment où la transformation aiguë peut être affirmée avec certitude. En pratique, a été retenue comme critère définitif de transformation aiguë, la présence, dans un ou plusieurs territoires, médullaires le plus souvent, ganglionnaire 2 fois, d'un total d'éléments immatures : hémoblastes plus ou moins différenciés, myéloblastes, promyélocytes, supérieurs au tiers des éléments nucléés.

A cet argument cytologique, s'associent dans tous les cas, mais avec un ordre d'apparition et dans des combinaisons variables et difficiles à systématiser, les signes cliniques, les modifications hématologiques quantitatives habituelles à la période de transformation.

La date exacte de la transformation est souvent difficile à fixer avec précision :

- Parfois, l'examen de la moelle n'est fait qu'avec un certain retard par rapport aux signes cliniques et sanguins évoquant la transformation.
- Plus souvent existe un net retard entre l'apparition de ces signes et la constatation d'un taux de blastes dans la moelle supérieur au taux limite fixé pour parler de transformation blastique. Et il est bien probable que dans de nombreux cas, ce taux critique était atteint avant la date que nous avons retenue dans d'autres territoires que ceux qui ont été ponctionnés.
- De plus, enfin, dès l'apparition des signes prémonitoires un traitement réputé actif à la période de transformation a été

souvent mis en oeuvre, qui rend plus difficile l'appréciation précise de cette date.

On a cependant exigé dans tous les cas, pour affirmer la transformation, un taux de myéloblastes, promyélocytes et hémoblastes supérieur à 33 %. Ce taux était franchement dépassé dans de nombreux cas. Dans les cas limites, la réalité de la transformation s'est trouvée nettement confirmée soit par l'existence d'un hiatus, soit par la comparaison des myélogrammes successifs. Si on a pu observer, avant son installation définitive des ondes blastiques spontanément régressives, une fois la transformation confirmée, on n'a jamais observé de retour spontané à la phase myélocytaire. Si cet évènement est survenu, il a toujours coïncidé avec l'application d'un traitement différent de celui qui s'était montré inefficace à la phase précédente.

Beaucoup d'imprécisions existent dans la littérature à propos de la définition du mode d'installation, des critères précis de la transformation aiguë.

Bon nombre de traités classiques se contentent de signaler cette évolution, d'en esquisser les grands traits, sans donner de détails.

Par contre Jean Bernard, Seligmann et Kvicala en donnent la définition suivante : " Nous ne faisons entrer dans le cadre des "transformations aiguës" que les observations au cours desquelles sont survenues plus ou moins précocément au cours de ce stade de la maladie, des modifications cytologiques, médullaires ou ganglionnaires, analogues à celles que l'on constate au cours des leucoses aiguës. Nous pensons que la définition de la transformation aiguë doit comporter pour critère, l'envahissement d'au moins un territoire hématologique par des cellules blastiques ou promyélocytaires. Cette définition écarte formellement les aggravations de la leucémie myéloïde qui relèvent d'autres facteurs".

C'est cette définition que nous avons adopté. Elle nous a paru moins ambiguë que celle de J. Debray. Il considère en effet que la transformation s'exprime par "l'altération des signes cliniques et la transformation de la cytologie, simultanément ou, au moins pendant un certain temps, par la modification de l'un de ces deux ordres de faits". Ceci tendrait à faire retenir, comme date de la transformation, la date d'apparition des premiers signes cliniques.

Son mode d'installation est diversement décrit.

Aubertin la considère comme un phénomène bien tranché : chez un malade traité depuis plusieurs mois, elle s'installe comme une nouvelle poussée, mais particulièrement fébrile, asthéniante et anémiante, les myéloblastes apparaissent dans le sang où ils remplacent

progressivement et incomplètement les myélocytes. La radiothérapie n'a plus aucun effet et la mort survient en deux ou trois mois.

Haut et coll., dans un article consacré au traitement par le Busulfan, attribuent à la transformation aiguë la même apparente netteté.

Selon ces auteurs, elle serait souvent marquée par l'installation brutale d'une résistance des leucocytes aux effets de ce médicament, coïncidant avec l'apparition de myéloblastes et promyélocytes dans le sang et dans la moelle. Ces modifications cytologiques s'associent à une thrombopénie, une anémie. La leucocytose est variable. Il existe une augmentation de volume des ganglions et de la rate.

Pour d'autres, au contraire, il s'agirait d'un phénomène progressif, comme préparé de longue main. C'est l'opinion de Dameshek. Au cours des poussées successives de la période myélocytaire, le sang et la moelle s'enrichissent progressivement en myéloblastes et en éléments basophiles. Les rémissions sont plus difficiles à obtenir et plus courtes. Puis l'anémie, l'asthénie, le syndrome hémorragique, l'accentuation de la splénomégalie apparaissent en même temps que des signes sanguins et médullaires francs de leucémie aiguë. L'évolution est alors l'affaire de quelques mois.

Pour Mathé également, le passage de l'aspect chronique à l'aspect aigu se fait en général progressivement, marqué par l'apparition de signes d'insuffisance myéloïde et d'éléments blastiques.

Pourtant beaucoup d'auteurs donnent de l'installation de cette transformation aiguë une description beaucoup plus nuancée.

Déjà J. Debray insistait, nous l'avons vun sur l'absence de synchronisme entre les signes cliniques et hématologiques.

J. Bousser insiste sur l'absence de parallèlisme absolu entre la transformation clinique et hématologique : "Certains malades traîneront ainsi plusieurs semaines ou même plusieurs mois sans hémoblastose franche.. Chez d'autres, c'est assez rapidement que la leucoblastose sanguine et médullaire se précise.. Ce n'est que dans des cas relativement rares que le tableau hématologique d'une leucémie aiguë avec cellules blastiques très anormales et hiatus complet est réalisé".

Jean Bernard, Seligmann et Kvicala donnent la description la plus complète :

La transformation aiguë survient plus souvent au cours d'une

poussée myélocytaire qu'au cours d'une rémission (cette dernière éventualité n'étant cependant pas de fréquence négligeable : 9 cas sur 28). Les signes révélateurs sont très variables : tantôt il s'agit de signes cliniques : particulièrement l'asthénie, ou déjà de signes évocateurs de leucémie aiguë, parfois encore appartenant au tableau de leucémie myéloïde chronique. Tantôt de signes hématologiques qui peuvent exister en dehors de tous signes cliniques : soit signes sanguins fâcheux ; soit absence de tout signe sanguin et seul le myélogramme confirme la transformation aiguë. Enfin ils insistent sur la fréquente discordance entre la clinique et l'hématologie : clinique alarmante alors que le sang et la moelle peuvent rester myélocytaires pendant encore plusieurs semaines ou mois ; plus rarement l'inverse.

L'évolution se fait alors soit rapidement, soit progressivement, soit de façon passagèrement régressive vers la phase de transformation aiguë confirmée. Cette phase est marquée par des signes cliniques de leucémie aiguë, irrégulièrement groupés et parfois tardifs, une anémie et une leucocytose variable, un chiffre de plaquettes souvent diminué mais parfois augmenté. En matière de cytologie sanguine, à côté du polymorphisme cellulaire classique, est possible la constatation d'un hiatus leucémique franc, parfois seulement ébauché ou apparaissant secondairement. Ces auteurs soulignent enfin la répartition irrégulière des hémoblastes :tantôt à la fois sanguine et médullaire, tantôt retrouvée dans un seul de ces territoires et le plus souvent dans la moelle, tantôt purement ganglionnaire, laissant le sang et la moelle indemnes pendant de longs mois.

Ces faits sont entièrement superposables à ceux que nous avons constaté dans notre série, et nos leucémies myéloïdes chroniques à transformation précoce n'ont à cet égard aucune originalité.

Cependant, au lieu de s'acharner à la définition précise d'une transformation aiguë, tournant évolutif caractérisé par une modification cytologique de la leucémie myéloïde chronique, certains auteurs étudient et s'attachent à définir "la phase terminale" des leucémies myéloïdes chroniques.

Moorow Pease, Stroebel et Benett en donnent la définition suivente : "espace de temps qui sépare la première modification clinique annonçant le début de l'aggravation terminale de la leucémie, du décès".

Les signes cliniques caractéristiques de cette période sont assez peu différents de ceux qui accompagnent la transformation aiguë avec par ordre de fréquence, la fièvre, l'augmentation de volume de la rate, l'altération de l'état général et comme signes particulièrement spécifiques de cette phase, l'apparition d'un syndrome hémorragique et d'adénopathies.

Les constatations hématologiques faites à ce stade sont très critiquables en raison de l'absence de myélogrammes chez la plupart des malades. Pour ces auteurs, le diagnostic de transformation aiguë est justifié par l'existence, en plus des signes cliniques précédents, d'au moins deux des signes suivants : pourcentage d'hémoblastes et de myéloblastes supérieur à 20/25 % dans le sang ; présence de myéloblastes et de promyélocytes avec noyau encoché, "riederiformes", présence d'un hiatus leucémique.

Plus récemment, Karanas et Silver ont défini cinq particularités cliniques ou hématologiques dont l'existence isolée ou en combinaison permet de fixer le début de la phase terminale. Ces particularités ou leurs combinaisons sont les suivantes :

- Existence dans le sang d'un pourcentage d'hémoblastes et de promyélocytes supérieur à 30 %

- Association d'un taux d'hémoglobine inférieur à 10, 5 g, d'un nombre de globules blancs supérieur à 30. 000, d'un nombre de plaquettes inférieur à 100. 000.

- Existence d'une fièvre supérieure à 38°5 pendant 5 jours consécutifs.

L'établissement de ces critères leur paraît justifié par le fait que chez 50 % seulement de leurs malades, le début de la phase terminale coïncidait avec des signes hématologiques de transformation aiguë, cette notion est probablement discutable, en raison de l'absence de myélogramme à cette période.

Cependant on peu admettre que la définition précise d'une "phase terminale" plus précoce que celle de transformation aiguë puisse présenter un certain intérêt, en particulier pour l'établissement d'une nouvelle thérapeutique ou pour juger de ses effets.

B - FREQUENCE DE LA TRANSFORMATION AIGUE

Nous avons cependant préféré garder comme date de fin de la phase myélocytaire, la date de transformation aiguë ainsi que nous l'avons définie antérieurement car elle nous est apparue comme l'évolution naturelle de tous nos cas de leucémie myéloïde chronique. Nous l'avons constatée 106 fois. En dehors des malades encore en phase myélocytaire ou perdus de vue, seuls 7 malades y ont échappé, 3 sont morts d'accidents thérapeutiques, 4 d'une cause intercurrente, (hépatite, accident transfusionnel, infarctus du myocarde, hémorragie lors d'une tracheotomie).

C'est selon Jean Bernard la cause habituelle de mort des leucémies myéloïdes chroniques dont le cours n'a pas été interrompu par un accident thérapeutique ou une infection. Une opinion identique est

défendue par Weil, J. Debray, Mathé etc...

Cependant tous les auteurs ne la constatent pas avec une fréquence identique :

Shimkin (1951) ne la signale que dans 1/4 de ses cas ; Louis, Best et Limarzi (1957) dans 59 % ; Haut (1961) étudiant les séries précédemment publiées, trouve un taux moyen de 50 % (inférieur à la fréquence retrouvée dans sa propre série 15 malades sur 22). Bricout et coll. en 1965 la retrouvent dans 31, 5 % de leurs cas.

En net contraste avec ces pourcentages relativement faibles, il faut citer les fréquences rapportées par J. Bernard et coll. (1959) 72 % ; Dameshek : 80 % ; un travail récent du Medical Research Council's Working Party for Therapeutic trial : 70 %.

Pour interpréter ces discordances, il faut certainement tenir compte de la date de publication des diverses statistiques et des progrès intervenus tant dans le traitement spécifique que dans les thérapeutiques associées applicables à la phase myélocytaire. On a vu par ailleurs l'imprécision de la définition de transformation aiguë.

C - ASPECT CYTOLOGIQUE DES ELEMENTS IMMATURES

La définition de la transformation aiguë repose donc sur l'augmentation notable des éléments immatures dans la moelle, le sang et parfois les ganglions.

L'aspect cytologique de ces éléments immatures ne fait pas l'objet d'une description univoque pour tous les auteurs et leur nature même a pu être l'objet de discussion.

En 1959, Jean Bernard, Seligmann et Kvicala insistaient déjà sur le fait que la forme cellulaire prédominante n'est pas toujours le myéloblaste. Certes cette forme plus ou moins altérée est retrouvée dans plus d'un quart des cas. Ailleurs, il s'agit d'hémoblastes indifférenciés ou à peine différenciés, qu'en l'absence d'orientation clinique on ne saurait souvent pas trop à quellle lignée rattacher. Enfin ils individualisent une transformation à promyélocytes.

Pour Bessis, dès la période chronique, l'hyperplasie granuleuse est faite de cellules pathologiques présentant des anomalies morphologiques bien visibles en microscopie électronique (anomalies des granulations neutrophiles) avec déjà un arrêt de maturation, d'habitude au stade myélocyte ou promyélocyte.

La phase aiguë de la maladie se caractérise par une atteinte de cellules plus jeunes et l'on verrait ainsi une leucémie à métamyélocyte se transformer en leucémie à promyélocytes ou à myéloblastes.

Pour Mathé, les cellules de la transformation aiguë sont rarement des promyélocytes et myéloblastes, le plus souvent ce sont des lymphoblastes ou tout au moins des cellules qui leur ressemblent souvent mêlés de monoblastes.

L'étude cytochimique des leucoblastes au cours de la transformation aiguë (Lortholary, Tanzer, Jean Bernard et coll.) a permis de reconnaître leur grand polymorphisme qui schématiquement peut se réduire à 4 groupes :

- Myéloblastes typiques (Peroxydase + PAS -)
- Myéloblastes aberrants (Peroxydase - PAS + et contenant des grains azur
- Lymphoblastes (PAS +)
- Blastes inclassables.

L'appartenance de tous ces types cellulaires morphologiquement si différents à la lignée myéloïde, semble être néanmoins confirmée par l'existence dans les blastes de transformation aiguë d'un chromosome Ph1 qui n'est jamais retrouvé dans les cellules de la lignée lymphoïde.

Ces descriptions concordent avec les différents types morphologiques de blastes observés dans nos cas. Nous avons déjà signalé la relative fréquence des transformations "lymphoblastiques" ou "promyélocytaires" dans les formes évoluant en moins de 15 mois, puisqu'elles représentent chacune 1/4 des cas où l'aspect cytologique a pu être étudié en détail.

D'autres constatations cytologiques ont pu être faites à la phase de transformation aiguë, qui n'intéressent pas uniquement la lignée granuleuse.

C'est ainsi que Duhamel et Marchal signalent 9 cas de transformation " à mégacaryocytes" caractérisés par une évolution foudroyante, fébrile et hémorragique, une myéloblastose modérée, une prolifération myéloïde globale à prédominance mégacaryocytaire dans les organes, une hyperplaquettose inconstante avec parfois passage de mégacaryocytes dans le sang. Aucun de nos cas ne semble correspondre à l'aspect ainsi décrit.

Par contre, des anomalies de la lignée érythroblastique assez singulières sontdécrites par Aubertin : "à la période terminale on peut constater une poussée importante de normoblastes et de mégaloblastes. Lebedeff a vu à la période terminale le chiffre des normoblastes monter à 30.000.... leur présence ne traduit pas un effort de régénération mais un processus hyperplasique rouge accessoire accompagnant le processus leucoformateur essentiel". Ces faits sont peut-être à rapprocher des poussées érythroblastiques sanguines et

médullaires indépendantes d'un saignement et d'une hémolyse que nous avons observées juste avant la transformation dans plusieurs de nos cas.

Dans une description détaillée récente, des modifications cytologiques précédant immédiatement la période de transformation aiguë, Dubois Ferrière décrit : une première phase caractérisée par une augmentation de "monocytes" d'aspect particulier qui disparaissent lorsqu'apparaissent les myéloblastes. Un arrêt de maturation sur la lignée granulocytaire avec apparition d'éléments myélocytaires de grande taille analogue à ceux rencontrés dans l'anémie de Biermer. Un arrêt de maturation sur la lignée érythroblastique avec présence de macro et de mégaloblastes. Il en conclut que le facteur pathogénétique essentiel de la TA est l'arrêt de maturation. Ce mécanisme bien connu sur la lignée granuleuse est intéressant à noter sur la lignée érythroblastique et est peut-être celui qu'il faut invoquer pour expliquer les poussées érythroblastiques que nous avons constatées : rappelons cependant que nous n'avons pas noté d'anomalie morphologique rappelant le mégaloblaste.

D - DELAI DE SURVIE APRES LA TRANSFORMATION AIGUE

Quelqu'en soient les modalités d'installation et le type cytologique, les délais de survie après la transformation aiguë confirmée sont habituellement très brefs. Nous avons calculé le délai médian de la survie dans le groupe d'ensemble de nos malades ayant déjà subi une transformation aiguë, la médiane se situe entre deux et trois mois. Quelque soit le groupe considéré : formes transformées en moins de 15 mois, groupe des malades présentant une fibrose initiale, ou une blastose sanguine ou médullaire augmentée, formes apparemment banales, la survie maximum après la transformation aiguë est courte et n'atteint qu'exceptionnellement plus de 10 mois. Dans le groupe des formes vues d'emblée au stade de transformation, au contraire la survie est parfois beaucoup plus longue : 5 malades sur 12 ont vécu plus de 11 mois, parmi ceux-ci, 3 sont décédés respectivement à 12, 17 et 21 mois après la transformation, 2 sont encore en vie après 13 et 24 mois. On peut l'interpréter comme un caractère particulier de ce type de transformation ou comme un résultat encourageant de certaines thérapeutiques (Hydroxyurée ou ses associations)

Cette brièveté de la survie après transformation aiguë ressort également des données de la littérature, où l'on signale aussi quelques cas de survie un peu plus prolongée.

E - DUREE DE VIE DANS LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Le fait que nous ayons choisi pour caractériser la durée de nos cas de leucémie myéloïde chronique, la durée de la phase myélocytaire, rend difficile la comparaison avec les autres données de la littérature.

Pourtant si l'on admet que le délai médian d'apparition de la TA se situe entre 33 et 34 mois et la médiane de survie qprès celle-ci entre 2 et 3 mois, on constate que notre médiane de survie est grossièrement comparable à celle des différents auteurs.

Survie des malades atteints de LMC

Auteurs	Nombre de cas	traitement	survie médiane en mois
Minot	52	pas	31
Tivey	1.090	Rx -P32	32
Reinhard	118	P32	31
Osgood	114	P32 - Rx	34 ou 49
Haut et coll.	30	Busulfan	42
Medical Research Council	48	Busulfan	47
	54	Rx	39
Bousser	16	Rx	26
	11	Rx + Bus. sans ordre	31
	19	Rx + Bus.	41, 5
	50	Busulfan	> 33, 5
Becart	271		27
Tjio (LMC Ph1+)	73		45

La valeur de cette comparaison est cependant très limitée car nous avons utilisé une méthode statistique différente de ces divers auteurs pour calculer la médiane ; et la plupart d'entre eux comptent la durée d'évolution à partir du début des symptomes de la leucémie myéloïde chronique, début qui nous est apparu à peu près impossible à préciser chez la plupart de nos malades.

Néanmoins, ces courbes de survie font ressortir une énorme proportion de décès précoces. Même chez les auteurs qui n'insistent pas particulièrement sur ces évolutions rapides, la courbe de survie qu'ils tracent est parlante et dessine dans les premiers mois une chute souvent très abrupte.

Dans la plupart des cas, aucun détail n'est fourni sur la cause de ces décès précoces, mais on peut supposer qu'une part au moins de ceux-ci sont dus à des transformations aiguës, apparues rapidement après la début de la maladie.

F - LES LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES A TRANSFORMATION RAPIDE

Cette précocité de la transformation, contraire aux normes classiques, a déjà été soulignée par Jean Bernard, Seligmann et Kvicala. Chez 8 de leur 28 malades, elle survient moins d'un an après le début apparent de l'affection et dans les trois premiers mois chez 5 d'entre eux. Bricout, dans une série de 47 malades constate que 14 d'entre eux n'ont pas survécu plus de 10 mois ; il remarque que la courbe de survie fait une chute marquée pendant la première année, suivie d'un certain plateau entre 18 et 42 mois. Bousser, en 1966, remarque qu'avec la radiothérapie, comme avec le Busulfan, un grand nombre de malades succombent dans des délais très brefs. De même, dans la récente comparaison faite en Angleterre entre l'efficacité respective du Busulfan et de la radiothérapie, sur 102 malades, 21 décèdent dans les 12 premiers mois et dans des proportions égales avec l'un ou l'autre des deux traitements. Ceci ressort également, mais moins nettement, de la courbe de survie établie par Minot chez des malades non traités : 5 % de décès la première année, près de 20 % entre la première et la seconde année.

G - ELEMENTS DU PRONOSTIC DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Nous n'avons retrouvé aucun travail d'ensemble récent consacré à l'étude des formes à transformation précoce. Par contre, presque tous les auteurs ont signalé, à propos de travaux consacrés à cette maladie l'existence dans le tableau initial ou au cours de l'évolution des singularités cliniques ou hématologiques ou des modalités de réponse au traitement qui laissent prévoir une évolution rapide.

1° - L'âge au début de la maladie et son rôle sur la rapidité de l'évolution a été envisagé par de nombreux auteurs. La plupart considèrent qu'au moins dans l'écart d'âge moyen où la LMC est habituelle, il est sans influence (Minot, Jean Bernard et coll., Bousser, Shimkin et Hoffmann cité par Whitby et Britton). Cette

opinion est cependant nuancée en ce qui concerne les âges extrêmes. Pour Osgood, la survie est plus courte en cas d'âge avancé. En ce qui concerne les formes de l'enfant, il faut exclure les formes juvéniles (Hardisty et coll.) ou la leucémie myélocytaire du nourrisson (Jean Bernard, Seligmann), qui n'entrent pas dans le cadre de notre définition puisque nous nous sommes limités aux formes Ph1 +. Les leucémies myéloïdes "stricto sensu" rencontrées chez l'enfant (Jean Bernard, Seligmann, Acar) ne se différencient guère de celles de l'adulte par leur sémiologie (à une réserve près, la fréquence chez l'enfant des adénopathies). Côté évolution, ce groupe comporte aussi une forte proportion de transformations précoces (5 fois sur 12 en moins de 1 an après le début apparent de l'affection) sans qu'aucune particularité initiale ne permette de prévoir cette évolution.

Dans une étude récente portant sur 28 malades, Tanzer, Jacquillat, Lévy, ont constaté qu'une survie prolongée est observée dans un nombre de cas un peu plus important chez l'enfant que chez l'adulte avec des durées extrêmes de 114 et 144 mois ; qu'à l'inverse, un plus grand nombre de malades meurent dans des délais très courts. 2 fois sur 4 malades récents, ils ont trouvé une fibrose médullaire et se demandent si ces cas rapidement évolutifs ne correspondent pas à une particulière fréquence de la fibrose médullaire chez l'enfant.

Pour notre part :

- Notre série ne comporte aucun enfant de moins de 10 ans . 12 malades ont entre 10 et 20 ans au moment du diagnostic initial. Alors que la proportion de ces sujets de moins de 20 ans est de 7 % dans l'ensemble de la population, elle est nettement plus élevée, dans le groupe des transformations précoces (en moins de 15 mois) 20 %.
- Dans le groupe des malades présentant une fibrose initiale elle est un peu plus élevée, 12 %.

- La durée médiane de la phase myélocytaire dans ce groupe est nettement inférieure à celle de l'ensemble (entre 9 et 12 mois), mais chez deux malades elle a atteint respectivement 4 et 5 ans.

2° - Le rôle du sexe a été rarement retenu, sauf par Osgood qui signale une survie plus prolongée chez les femmes. Plus récemment dans l'étude comparative de l'efficacité du Busulfan et de la radiothérapie, Galton et coll. retrouvent avec les deux types de traitement un pourcentage de survies prolongées plus important chez l'homme.

3° - Par contre, certaines particularités du tableau clinique initial sont assez régulièrement citées pour leur valeur pronostique :

a) Parmi les signes généraux, l'altération des forces et l'amaigrissement sont signalés comme des éléments de mauvais pronostic (Jean Bernard, Croizat, Whitby et Britton). Wintrobe note le

pronostic favorable des formes vues précocément avant tout retentissement sur l'état général.

b) La fièvre est également citée comme signe fâcheux (Jean Bernard, Wintrobe, Croizat etc...) Les formes fébriles de la leucémie myéloïde ont fait l'objet d'une étude par Olmer et Muratore (Colloque sur les aspects actuels de la LMC 1959) : Elles s'apparentent aux formes chroniques habituelles de la maladie par leurs caractères cliniques et hématologiques. Par leurs caractères évolutifs sévères (durée totale de 7 à 21 mois), elles s'apparentent "aux formes aiguës ou subaiguës" de la maladie. Nous y reviendrons à propos de ces formes.

Dans notre série, la fièvre a été notée comme signe clinique initial dans un peu plus de 20 % des cas. Il s'agissait le plus souvent d'une fièvre modérée, inférieure à 38 %, ou d'accès fébriles transitoires (moins de 8 jours). Mis à part le groupe des 12 malades vu d'emblée au stade de transformation aiguë, où la fièvre marquait ou dominait le tableau clinique dans plus de la moitié des cas, elle ne nous a paru plus fréquente que dans le groupe des malades avec fibrose initiale. Dans le groupe des malades à transformation précoce (en moins de 15 mois) la proportion de sujets fébriles est par contre analogue à celle de l'ensemble.

Une fièvre supérieure à 38° pendant plus de 8 jours en dehors d'une transformation n'a été constatée initialement que dans 6 cas, 4 appartenant au groupe des fibroses initiales.

c) L'importance de la splénomégalie.

Si une splénomégalie importante ou même très volumineuse est considérée par la plupart comme dénuée de toute valeur pronostique, une splénomégalie modérée ou même absente, au début, est plus ambiguë. Pour Jean Bernard, il s'agit tantôt de leucémies myéloïdes chroniques surprises à un stade très précoce et pour lesquelles on peut espérer une longue évolution, tantôt de formes à évolution rapide se transformant vite. Après, P. E. Weil, J. Bousser et Joubaud, rapportent en 1959, 10 cas de LMC sans splénomégalie. Il s'agit le plus souvent de formes de début dont la leucocytose est inférieure à 100. 000. La splénomégalie habituelle apparaissant dans des délais de 6 mois à 1 an, parfois beaucoup plus longs. Parfois, au contraire, il s'agit de formes "aiguës" évoluant en l'espace de quelques mois à 18 mois maximum.

Nous avons relevé 30 dossiers dans lesquels la splénomégalie initiale était nulle ou minime : pôle inférieur de rate ou splénomégalie si modérée qu'elle n'était observée qu'à l'examen radiologique (17 fois). Cette constatation n'est plus fréquente ni dans le groupe des transformations précoces en moins de 15 mois, ni dans le groupe des malades présentant une fibrose initiale, ni dans les

formes présentant une élévation modérée des hémoblastes. Elle est faite plus souvent, par contre, dans les formes d'évolution prolongée; dans tous les cas de "transformation d'emblée" la splénomégalie était toujours nette.

Le délai médian d'apparition de la transformation aiguë pour l'ensemble des 30 cas de splénomégalie nulle ou absente est supérieur à celui de l'ensemble de la population (45 à 48 mois).

Il semble donc, que cette constatation ait correspondu plus souvent à des LMC reconnues très tôt dans le cours de leur évolution.

d) Considérée isolément, la constatation d'une splénomégalie nulle ou minime, n'a pas de signification pronostique tranchée. Tanzer, Jacquillat et Lévy ont récemment signalé par contre les implications pronostiques que comporte la comparaison du volume de la rate et de la leucocytose. Selon leur expérience, seraient des facteurs de mauvais pronostic, une leucocytose faible, dans une forme évoluant depuis un certain temps comme peut en témoigner une forte splénomégalie ou une leucocytose élevée contrastant avec une splénomégalie minime ou nulle ; l'association d'une splénomégalie modérée et d'une leucocytose faible peut indiquer simplement une forme débutante, mais chez 4 de leurs malades présentant cette association, deux ont eu une transformation précoce (10 et 12 mois après le diagnostic).

Nous avons relevé dans l'ensemble de notre série, 11 malades présentant à la fois une leucocytose faible et une forte splénomégalie. La durée médiane de la phase myélocytaire n'est pas différente dans ces cas, de celle de l'ensemble de nos malades. Ce groupe comporte à la fois des transformations précoces (avant 12 et avant 15 mois) et tardives (26 mois).

9 malades ont à la fois une splénomégalie minime ou absente et une leucocytose supérieure à 100.000. La durée médiane de leur phase myélocytaire se situe entre 24 et 27 mois. Il comporte également à la fois des transformations précoces (1 avant 9 et 2 avant 12 mois) mais aussi très tardives (84 et 87 mois).

17 malades ont à la fois une splénomégalie minime ou absente et une leucocytose inférieure à 70.000. La durée médiane de la période myélocytaire est, dans ce groupe, supérieure à celle de l'ensemble de la population (entre 45 et 48 mois) ce qui confirme l'impression précédente, la plupart correspondent à des formes débutantes où il est permis d'espérer une longue évolution myélocytaire. Mais ce n'est pas le cas pour tous, car trois fois la transformation est survenue en moins de deux ans.

e) La signification pronostique des adénopathies est également envisagée par la plupart des auteurs. Il nous semble justifié de l'envisager dans trois circonstances différentes :

Signification des adénopathies constatées lors du début apparent de la leucémie myéloïde chronique,

Signification des adénopathies apparaissant dans le cours de l'évolution.

Apparition d'adénopathies volumineuses, volontiers contemporaines de la transformation aiguë, dont l'aspect cytologique ou histologique particulier a pu faire parler de l'association possible d'une leucémie myéloïde chronique et d'un sarcome.

1) L'existence d'adénopathies, dès le début d'une leucémie myéloïde chronique est considérée comme de mauvais pronostic même s'il s'agit de ganglions myélocytaires (Jean Bernard, Tanzer et coll., Dameshek etc...)

Encore conviendrait-il de distinguer, les adénopathies de petit volume qui sont fréquentes et n'ont pas de signification et les ganglions hypertrophiés de façon notable qui peuvent s'observer d'emblée et ont une signification fâcheuse (Bousser, Croizat).

2) De même, l'apparition au cours d'une leucémie myéloïde initialement typique de ganglions (syndrome splénoadénique de Weil, Isch-Wall, cité par Aubertin et par Bousser), est considérée par beaucoup comme un signe prémonitoire ou le premier signe de la transformation aiguë.

Jean Bernard, Seligmann et Kvicala apportent à ce sujet les précisions suivantes : dans 5 cas de transformations aiguës avec ganglions blastiques, trois fois la ponction de ces ganglions déjà présents à la période chronique s'était révélée myélocytaire, ces ganglions blastiques constituent le signe initial de la transformation dans 3 cas.

La présence d'adénopathies notables au début de la leucémie a été retrouvée dans 27 de nos cas. La durée médiane de la phase myélocytaire pour ces 27 malades est un peu inférieure à celle de l'ensemble, elle se situe entre 27 et 30 mois. Ce groupe correspond à 8 cas transformés en moins de 15 mois, mais aussi 4 cas dont la phase myélocytaire s'est prolongée au-delà de 54 mois.

La fréquence des adénopathies initiales par rapport à la population globale n'individualise ni les formes à transformation rapide en moins de 15 mois (27 %), ni les formes avec fibrose initiale (25 %), ni les formes présentant une blastose modérée.

Par contre, dans le groupe des formes vues d'emblée au stade de transformation, la fréquence des adénopathies est grande (7 fois sur 12). Il ne s'agit pas toujours d'adénopathies franchement blastiques (3 fois sur 5).

Rappelons enfin que dans un de nos cas, une blastose ganglionnaire exclusive a précédé l'envahissement du sang et de la moelle pendant 4 mois.

3) Les adénopathies sarcomateuses.

Un nombre relativement important d'observations d'associations d'une leucémie myéloïde chronique avec un lympho ou un réticulosarcome à localisation ganglionnaire le plus souvent, mais parfois aussi splénique, osseuse ou viscérale, ont été publiées (Joseph et coll. qui rapporte 12 cas de la littérature et 2 cas personnels - Libre et Mc Farland, Duvall et coll., Fressinaud et coll.. etc..). Habituellement cette association est constatée après une ou plusieurs années (jusqu'à 6 ans dans une des observations de Joseph) d'évolution d'une leucémie myéloïde chronique apparemment banale et ne comportant généralement pas initialement d'adénopathie superficielle palpable. Plus rarement, d'emblée (Fressinaud, Hanns, Wildhack), chez des malades n'ayant reçu jusqu'alors aucun traitement antimitotique. Le type cytologique de la tumeur ganglionnaire est variable :

- réticulosarcome, Hodgkin sarcome "lymphosarcome" ou "sarcome lymphoblastique". La diagnostic repose généralement sur la biopsie ganglionnaire. Dans plusieurs cas existe d'ailleurs une discordance dans l'interprétation du type des cellules observées à l'histologie et à l'examen cytologique des empreintes ganglionnaires. Elles sont souvent étiquetées réticulaires dans le premier cas; éléments granuleux immatures dans le second.

- la localisation du "sarcome" est variable. Quand il s'agit d'atteintes ganglionnaires il n'est pas rare qu'elles soient diffuses d'emblée ou très rapidement atteignant les territoires ganglionnaires superficiels et profonds où elles entraînent souvent des troubles de compression. L'examen du sang et de la moelle, quand il est fait de l'apparition de ces adénopathies, apporte souvent la preuve d'une transformation aiguë (6 fois/14, Joseph). Plus rarement d'une invasion médullaire par les éléments sarcomateux (Samwick). Dans certains cas, sang et moelle restent myélocytaires. Quoi qu'il en soit, l'évolution après l'éclosion de ces tumeurs est courte, ne dépassant pas quelques semaines à quelques mois, exceptionnellement un an (Yang).

Diverses interprétations ont été proposées :

- l'hypothèse d'une "réaction leucémoïde" est éliminée par la plupart des auteurs. D'ailleurs l'analyse chromosomique a permis, dans les cas les plus récents, la mise en évidence du chromosome ph1 dans les cellules myéloïdes.

Il est intéressant de noter que comme dans notre cas, la présence d'un Ph1 double a été signalée (Duvall).

Dans l'hypothèse de l'association de 2 maladies différentes, le rôle du traitement, prédisposant à une seconde maladie maligne est souvent évoqué. Cependant il n'existe pas de relation nette entre la fréquence de ces atteintes ganglionnaires et un type de traitement particulier, et elles peuvent survenir avant tout traitement.

D'autres, (Fressinaud et coll.) évoquent comme à propos du syndrome de Richter, - soit l'intervention d'un agent étiologique unique, touchant une cellule souche unique pour les lignées myéloïdes et lymphoréticulaires à partir de laquelle la maladie se développerait selon 2 voies de différenciation, granulocytaire et réticulaire. - soit inversement, un mécanisme du type "remontée cellulaire évolutive" mais il faudrait alors admettre l'existence d'une filiation entre cellule réticulaire et lignée granuleuse.

En fait, un certain nombre d'arguments permettent de penser que, dans un certain nombre de ces cas tout au moins, il n'est pas indispensable de postuler l'existence de 2 maladies différentes. Nous avons vu d'une part l'existence, parfois signalée, de contradictions entre l'interprétation cytologique et histologique. D'autre part, il faut tenir compte des limites même de l'interprétation morphologique : Dans un certain nombre de cas, les blastes constatés lors de la transformation aiguë ont franchement l'aspect de lymphoblastes. Cependant la présence dans leur caryotype d'un chromosome Ph1 témoigne de leur origine "myéloïde". Enfin et surtout, on a pu identifier dans certaines de ces cellules sarcomateuses (réticulosarcomateuses) la présence d'un chromosome ph1.

Il ne s'agirait donc là que de cas particuliers de transformations aiguës extramédullaires faites de cellules myéloïdes très indifférenciées revêtant un aspect morphologique très singulier imitant l'aspect de cellules réticulaires.

Nous avons relevé dans notre série de malades une observation qui correspond apparemment à cette éventualité.

Chez une jeune femme de 23 ans, on découvre en octobre 1965 une LMC apparemment typique mais évoluant probablement déjà depuis longtemps. La splénomégalie est volumineuse, dépassant l'ombilic. Il n'existe pas d'adénopathies superficielles ni d'adénopathies médiastinales. Le tableau hématologique ne comporte aucune originalité :

Quelques semaines plus tard, marquée cliniquement par l'apparition d'adénopathies inguinales bilatérales, de la fièvre,

des douleurs osseuses et une gingivite hypertrophique, c'est la transformation aiguë. Un mois plus tard la malade meurt sans qu'une rémission puisse être obtenue. A l'autopsie, on retrouve notamment, de volumineuses adénopathies médiastinales et rétro-péritonéales. L'étude histologique d'un ganglion lombaire para-aortique montre une prolifération cellulaire extrêmement polymorphe avec en plus de cellules rondes de type blastique, des éléments volumineux, 50 à 60 μ isolés ou confluents, à noyau bourgeonnant, la plupart sont très indifférenciés et d'aspect sarcomateux. La moelle est le siège d'une fibrose diffuse, on n'y retrouve aucun aspect cellulaire rappelant les éléments sarcomateux décrits dans le ganglion. L'analyse chromosomique a montré l'existence, dans un certain nombre de cellules, d'un Ph1 double.

4° - Parmi les signes hématologiques:
l'anémie profonde au début d'une leucémie myéloïde chronique est généralement considérée comme un élément de mauvais pronostic (Bousser, Dameshek, Whitby et Britton). Pour Jean Bernard et Wintrobe, cette opinion doit être nuancée, certaines formes initialement très anémiques se transforment précocément mais plusieurs ont une survie possible de plusieurs années. Peu d'auteurs insistent sur le mécanisme de cette anémie initiale si ce n'est pour signaler la rareté de l'anémie hémolytique autoimmune.

Une anémie inférieure à 9, 5 g d'hémoglobine a été observée chez 25 malades de notre série. La durée médiane de leur période myélocytaire se situe entre 15 et 18 mois. Tous les malades de ce groupe sauf 2 subissent leur transformation en moins de 33 mois.

L'anémie est un peu plus fréquente dans le groupe des transformations précoces, des fibroses initiales, des formes avec blastose. Elle est surtout très rare dans les formes prolongées.

En ce qui concerne la valeur pronostique des modifications importantes du chiffre initial des plaquettes, les auteurs s'accordent généralement pour reconnaître une signification fâcheuse à une thrombopénie initiale (Wintrobe, Dameshek) Jean Bernard signale ce fait en insistant sur sa rareté. Mlle Bécart, dans sa thèse en 1965, confirme cette rareté (17 cas sur 273) en même temps que son mauvais pronostic. Une thrombocytose initiale, beaucoup plus fréquente, n'aurait pas de valeur pronostique à l'inverse d'une thrombocytose secondaire tardive (Bécart, Tanzer).

Nous n'avons relevé dans notre série qu'un petit nombre de cas (18), de thrombopénies modérées (entre 100 et 200. 000 plaquettes), et aucun cas en dehors des formes transformées d'emblée de thrombopénie inférieure à 100. 000. La durée médiane de la période myélocytaire dans les formes modérément thrombopéniques est inférieure à celle de la population globale et comprise entre 21 et 24 mois.

Par rapport à l'ensemble de la population où la fréquence des thrombopénies modérées est de 16 %, la proportion des formes thrombopéniques est plus grande dans le groupe de transformation précoce (groupe II). Ce symptôme n'a jamais été observé dans le groupe des formes à transformation tardive.

Unethrombocytose initiale a été reconnue dans 58 cas. La durée médiane de la phase myélocytaire se situe dans ce groupe entre 27 et 30 mois, ce qui ne permet aucune interprétation. L'hyperplaquettose est rencontrée plus fréquemment dans le groupe des formes avec fibrose,(groupe III, 56 %)et des formes avec blastose,(groupe IV, 61 %), que dans l'ensemble de la population (46 %).

L'importance de la leucocytose initiale est habituellement considérée dénuée de toute valeur pronostique (Jean Bernard, Bousser, Osgood). Les formes comportant initialement une hyperleucocytose modérée ont été signalées par Aubertin, Bousser, Dameshek. Il peut s'agir de formes traitées à leur début, mais parfois la leucocytose reste modérée pendant toute l'évolution et ces formes n'auraient pas un pronostic particulièrement favorable.

Nous avons retrouvé 34 cas où l'hyperleucocytose n'atteignait pas 100.000 GB et 11 cas où elle était inférieure à 30.000. Le délai médian d'apparition de la TA est très nettement retardé dans les premiers cas : entre 48 et 51 mois. Analogue à celui de l'ensemble de nos malades dans le second cas entre 33 et 36 mois.

Presque tous les auteurs signalent la valeur sémiologique de la basophilie sanguine observée au début d'une leucémie myéloïde chronique. Nous avons constaté une basophilie égale ou supérieure à 3 % dans 46 % de l'ensemble de nos cas.

Beaucoup décrivent à côté de la leucémie myéloïde habituelle, a granulocytes neutrophiles, une forme a basophiles, caractérisée par, en plus d'une énorme prolifération de cellules basophiles, une évolution rapide, peu sensible au traitement (encore que ce dernier fait soit controversé). Le chromosome Philadelphie y serait très inconstamment retrouvé. Pour notre part, nous n'avons retrouvé aucun cas où la basophilie était suffisamment importante pour faire retenir ce diagnostic.

Entre ces deux éventualités extrêmes, une augmentation notable des polynucléaires basophiles à l'examen hématologique initial d'une leucémie myéloïde chronique est généralement considérée comme un argument de mauvais pronostic. Cependant Jean Bernard, Seligmann et Kvicala ont signalé la signification ambiguë de ce signe.

Nous avons réuni 18 observations où la basophilie sanguine initiale était égale ou supérieure à 7 % (16 % de la population d'ensemble). Ce symptôme est rencontré plus fréquemment :

Dans le groupe des formes vues d'emblée à la phase de transformation (groupe I) 33 %. Dans le groupe des formes à transformation rapide (groupe II) 24, 5 %.

Il n'est guère plus fréquent dans les formes avec blastose modérée (groupe IV) 20 % ou fibrose initiale (groupe III) 18 % que dans la population d'ensemble.

Il est beaucoup plus rare dans les formes à transformation tardive (11 %) et ne dépasse jamais 10 %.

L'incidence de la basophilie sanguine sur les délais médians de transformation aiguë a été étudiée en choisissant : d'abord toutes les formes où la basophilie est supérieure à 3 % : la médiane est à peine inférieure à celle de l'ensemble de nos cas, entre 27 et 30 mois; puis uniquement les formes avec basophilie supérieure ou égale à 7 % : la médiane est alors nettement plus courte entre 15 et 18 mois. On peut donc penser que la basophilie initiale, à condition de ne tenir compte que d'une élévation nette, a, au moins statistiquement, une certaine valeur pronostique défavorable.

Citons pour terminer, la valeur pronostique qu'implique pour certains, l'existence d'une irradiation ou d'une intoxication benzénique comme cause possible de la leucémie myéloïde chronique. Récemment, Goguel, Cavigneaux et Jean Bernard sont revenus sur ce point et ont montré que les leucémies myéloïdes chroniques benzéniques étaient en tous points comparables à celles observées dans la population générale. Dans notre série, les facteurs étiologiques invoqués sont trop rares et trop souvent imprécis pour que nous puissions en tirer une conclusion.

5° - A côté des arguments pronostics tirés du tableau clinique et hématologique initial, beaucoup pensent que les modalités de la réponse thérapeutique sont un argument permettant d'espérer ou non une évolution prolongée.

Auraient une importance à cet égard :

1) La durée de la première rémission (Jean Bernard, Seligmann, Acar)

2) La qualité de cette première rémission :

a) Galton et coll. ont montré que l'absence de réduction de la rate à la fin de la première cure de traitement était un élément fâcheux, mais qu'à l'inverse, un bon effet du traitement sur le volume de la rate ne permettait pas toujours d'espérer une longue évolution. Haut et coll. ont surtout insisté sur l'importance d'une diminution suffisante du taux des leucocytes en fin de traitement mais ce facteur semble surtout jouer sur la durée de la rémission elle-même.

b) Pour certains même, la rapidité d'obtention de la première rémission serait un argument de pronostic défavorable.

3) Le type de traitement utilisé a fait l'objet d'un grand nombre de travaux qu'il est impossible de résumer.

Parmi les données les plus récentes de la littérature, citons le travail du Medical Research Council qui conclut formellement à la supériorité du Busulfan sur la radiothérapie, comme facteur susceptible d'augmenter la durée de vie et la qualité des rémissions. En fait, la multiplicité des techniques d'irradiation utilisées diminue la valeur de ces observations.

Plus récemment, de Mushoff et coll. ont conclu au contraire à la supériorité de l'association Rx + Busulfan, surtout quand la radiothérapie est utilisée pour traiter la première et la seconde poussée myélocytaire.

4) Enfin, à l'inverse, les divers traitements ont tour à tour été accusés de favoriser l'apparition de la transformation aiguë sans qu'aucune preuve définitive n'ait été apportée dans ce sens. (Morrow et coll. Medical Research Council, Haut et coll., Jean Bernard).

L'étude de nos cas ne nous a permis de recueillir aucun argument définitif sur ces différents points. La durée, la qualité, la rapidité d'obtention de la rémission en tout cas ne sauraient en aucun cas être retenues comme des arguments infaillibles pour prédire une évolution prolongée ou au contraire, écourtée.

Nous avons essayé de comparer les durées de vie médiane obtenues avec les deux séries de traitement les plus largement représentées dans notre série. Il est encore trop tôt pour avoir une opinion définitive sur la valeur de l'Hydroxyurée.

La durée médiane de la phase myélocytaire chez les malades traités par le Busulfan est comparable à la durée de vie de l'ensemble de la population. Il y a trop peu de différence entre la durée médiane de la phase myélocytaire des malades ayant reçu ou non un traitement d'entretien pour se faire une opinion.

Pour clore cette longue revue des arguments d'ordre pronostic qui peuvent être tirés du tableau clinique et hématologique initial, il nous faut envisager la signification d'une augmentation des éléments les plus immatures de la lignée granulocytaire : promyélocytes, myéloblastes, voire hémoblastes indifférenciés.

Jean Bernard signale que la signification fâcheuse est discutable, d'un taux relativement élevé des cellules les plus jeunes de la lignée granulocytaire sur l'hémoggramme et sur le myélogramme, de même que d'une élévation du rapport :

$$\frac{\text{myélocytes + métamyélocytes}}{\text{myéloblastes + promyélocytes}}$$

Wintrobe, Whitby et Britton signalent sans détail le caractère défavorable d'une telle constatation. Pour Croizat, l'augmentation des formes immatures n'aurait de signification fâcheuse que lorsqu'elle est constatée au cours de l'évolution. Pour Galton au contraire, la date de survenue de la "crise blastique" est sans rapport avec le nombre des blastes avant le début du traitement. "Ceci fait penser que la population de cellules blastiques qui domine au stade terminal de la maladie est différente de celles qui sont formées pendant le stade initial".

H - LES FORMES AIGUES ET SUBAIGUES DE LA LEUCEMIES MYELOIDE

Pourtant c'est, en partie du moins, sur des arguments d'ordre cytologique que certains traités individualisent les formes cliniques de la leucémie myéloïde dont l'évolution est particulièrement rapide: les formes subaiguës, les formes fébriles, enfin les formes aiguës.

Jean Bernard trace le cadre des formes subaiguës en éliminant les formes "modifiées" : Leucémie aiguë myéloblastique qui après un début aigu voit son évolution prolongée par le traitement . Leucémie myéloïde chronique typique qui après une période myélocytaire typique voit son évolution écourtée par une précoce transformation aiguë. Restent donc les formes "d'emblée subaiguës" qui comportent deux variétés : celles où existe une discordance entre la cytologie et le mode évolutif : La cytologie est myélocytaire et l'évolution est subaiguë ; celles où la cytologie concorde avec le mode évolutif . Nous pensons que les divers aspects décrits dans la littérature peuvent entrer dans ce cadre.

a) Formes où existe une discordance entre la cytologie et le mode évolutif.

- C'est le cas de la "forme à évolution rapide" décrite par Sabrazès et reprise par Aubertin.

- Ses traits distinctifs sont :

. la rapidité de l'évolution

.. le tableau clinique, très fébrile, comportant de sévères douleurs osseuses et diverses manifestations neurologiques : névrites, céphalées, rétinite, hémorragies labyryntiques. Côté hématologique, une très forte hyperleucocytose mais dont la formule reste classique "sans transformation en leucémie myéloblastique".

Bousser en 1945, dans un travail sur les leucémies aiguës et subaiguës à myélocytes apporte à ce sujet d'intéressantes précisions. Sous le terme de "leucémie aiguë" à myélocyte, il décrit en effet des formes ayant en commun : Un aspect clinique qui est celui d'une leucémie aiguë. Un sang périphérique purement myélocytaire. Mais à l'examen de la moelle, deux aspects : tantôt présence d'hémoblastes : ce sont les "leucémies aiguës à extériorisation purement myélocytaire". "Ce sont d'authentiques leucémies chroniques en transformation aiguë. A peine la leucémie est-elle constituée que dans un délai plus ou moins bref, s'opère la transformation aiguë." Pour ces raisons, elles ne méritent pas d'être retenues dans ce cadre. Tantôt au contraire, l'examen de la moelle montre une formule purement myélocytaire, ce sont "les leucémies à myélocytes proprement dites".

- Olmer et Muratore (1959) rapportent des faits semblables sous le nom de formes fébriles de la leucémie myéloïde dont nous avons déjà parlé. Mise à part la fièvre, le tableau clinique et hématologique est celui d'une leucémie myéloïde chronique. L'évolution par contre, rapide et peu sensible au traitement, les rapproche des formes aiguës ou subaiguës.

b) Formes où la cytologie est concordante avec le mode évolutif. Bousser les évoque dans l'article précédemment cité. Jean Bernard en brosse le tableau suivant : D'emblée dans le sang et dans la moelle, le taux des formes très jeunes est plus élevé que dans les LMC communes. L'anémie et la thrombopénie sont précoces. Les traitements classiques de la période myélocytaire, radiothérapie, Busulfan, sont peu actifs, tandis que les corticoïdes et la 6-Mercaptopurine sont plus utiles, l'évolution est souvent fébrile. Les rémissions sont imparfaites. La mort survient précocément.

Par contre, l'aspect décrit par Aubertin sous le nom de "leucémie myéloïde aiguë" : tableau clinique de leucémie aiguë, présence dans le sang de cellules primordiales en quantité d'emblée élevée (supérieure à 20 %) et qui augmentent de jour en jour, et la leucémie aiguë "à extériorisation purement myélocytaire", décrite par Bousser, mais où la moelle est blastique et que nous avons déjà

signalée, semblent plutôt correspondre à des leucémies myéloïdes chroniques transformées d'emblée ou après une phase myélocytaire plus ou moins brève.

C'est dans le groupe IV des formes comportant d'emblée une élévation des éléments les plus jeunes de la lignée granuleuse sans toutefois atteindre un taux suffisant pour que l'on puisse parler de transformation d'emblée, que nous espérionstrouver le tableau clinique et hématologique de la forme subaiguë. Il faut néanmoins reconnaître que nos critères de sélection rendaient cette éventualité peu probable. Nous nous sommes en effet limités à l'étude des leucémies myéloïdes chroniques Ph1 + et l'on sait que c'est surtout dans les formes sans Ph1 que se rencontrent habituellement les formes atypiques (Tjio et coll., Krauss et coll.).

Considérées dans leur ensemble, ces leucémies myéloïdes chroniques comportant initialement un pourcentage notable d'éléments myéloïdes très immatures ne constituent pas un groupe homogène et il est impossible d'en décrire un tableau clinique particulier.

On peut cependant signaler comme traits distinctifs de ce groupe :

1) La fréquence de très grosses rates, 74 % contre 62 % dans l'ensemble de la population. Ce pourcentage s'élève à 82 % quand on considère les formes où la blastose anormalement élevée n'est rencontrée que dans le sang.

2) On y retrouve plus fréquemment une hyperplaquettose (61%) et plus rarement une thrombopénie modérée (8 %) que dans la population globale où ces symptômes sont rencontrés avec les fréquences respectives de 46 et 16 %.

La proportion des hyperleucocytoses fortes (supérieures à 300.000 GB par mm3) y est plus grande (32 %) que dans l'ensemble de la population (18 %).

3) La biopsie médullaire, pratiquée dans 31 cas sur 51 apporte une intéressante confirmation. La fibrose et/ou l'augmentation de la réticuline y est nettement plus fréquente que dans la population globale puisqu'elle est retrouvée 10 fois. Ce recoupement vient donc renforcer l'impression que nous avionsen isolant les formes avec fibrose médullaire initiale,d'une fréquente association de la fibrose avec une blastose anormalement élevée.

4) L'existence d'une blastose sanguine et médullaire modérée n'implique pas non plus toujours une évolution anormalement rapide vers la transformation. 4 des 51 cas présentant initialement ce symptôme ont même eu une évolution myélocytaire particulièrement longue.

Blastose médullaire notable	en vie après 45 - 54 mois TA après 60 mois
Blastose sanguine totale	TA après 60 mois

Pourtant la durée médiane de la phase myélocytaire, pour ce groupe, est nettement plus courte que celle de l'ensemble de nos cas. Que l'on considère les formes présentant une blastose médullaire notable accompagnée ou non d'une blastose sanguine, ou les formes avec seulement une blastose sanguine notable, le délai médian de transformation est identique et se situe entre 21 et 24 mois.

I - LES LEUCEMIES MYELOIDES "TRANSFORMEES" d'EMBLEE

L'existence de transformations aiguës, très précoces, dès le début apparent de la LMC a été signalée depuis longtemps.

Les aspects cliniques isolés par Aubertin sous le nom de leucémie myéloïde aiguë et certains de ceux décrits par Bousser sous le même nom semblent bien entrer dans le cadre. Cependant, dans ces cas, manque bien évidemment, l'argument diagnostic apporté par la découverte du chromosome Ph1.

Plus récemment, des cas de ce type ont été signalés : Neerhout rapporte l'observation d'une jeune fille de 12 ans chez qui la transformation aiguë est apparue 8 jours après le premier signe révélateur d'une leucémie myéloïde Ph1 +, avec phosphatases alcalines basses, mais comportant, comme particularité clinique d'importantes adénopathies. Bien que l'existence d'une période myélocytaire antérieure longue et totalement méconnue ne puisse être formellement éliminée, l'auteur considère que l'absence de tout signe fonctionnel notable, la splénomégalie minime, le taux normal d'hémoglobine, plaident en faveur d'un début récent. N'aurait-on vu cette malade que quelques jours plus tard, c'est vers le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique que l'on se serait tout d'abord orienté.

Par ailleurs, Kiossoglou, Mitus, Dameshek ont retrouvé à l'étude chromosomique de 23 cas de leucémies aiguës myéloblastiques, sans antécédent connu de phase chronique antérieure, 5 fois la présence du chromosome Ph1 dans 20 à 100 % des mitoses des cellules médullaires.

Une observation parait faire le lien entre ces deux éventualités: Mastranglo, Zuelzer et Thomson rapportent l'observation d'un garçon de 5 ans atteint de leucémie aiguë myéloblastique avec pancytopénie, chez lequel, durant la rémission fut observée une double population cellulaire Ph1 + et Ph1 - en même temps que quelques signes hématologiques pouvant évoquer une leucémie myéloïde chronique débutante : hyperleucocytose, polynucléose, basophilie, éosinophilie, hyperplasie granuleuse de la moelle. Lors de la rechute blastique, succédant à cette rémission, 100 % des mitoses de la moelle étaient Ph1 +. Pour ces auteurs, cette observation constitue la preuve que la transformation blastique des cellules Ph1 + peut survenir avant que la population cellulaire normale de la moelle n'ait été entièrement remplacée par les descendantes des cellules mutantes, avant, par conséquent, que l'aspect habituel hyperplasique de la leucémie myéloïde chronique ne soit réalisé.

Nous avons retrouvé dans notre série, 12 malades réunissant d'emblée les critères que nous avons choisis pour caractériser la transformation aiguë.

Rien ne permet, sauf dans deux cas où existaient des signes objectifs antérieurs, d'affirmer qu'il s'agit là de leucémies myéloïdes transformées d'emblée ou de transformation survenant au terme d'une évolution myélocytaire cliniquement muette. Pourtant, malgré la latence habituelle de son début, il est rare que la phase myélocytaire soit longtemps asymptomatique, or les manifestations fonctionnelles qui ont amené ces malades à consulter, n'étaient le plus souvnet ressenties que depuis quelques semaines. Donc, s'il ne s'agit pas à proprement parler dans nos cas de transformation d'emblée, on peut affirmer au moins que dans nombre d'entre eux, il s'agit de transformations très précoces.

Dans la plupart des cas, le tableau clinique ou hématologique initial, malgré l'important pourcentage d'éléments blastiques, évoquait suffisamment celui d'une LMC en transformation pour qu'un examen chromosomique soit fait. Pourtant, dans un cas, la brutalité d'apparition de la fièvre, du syndrome hémorragique, la splénomégalie modérée, l'existence d'adénopathies, l'anémie et la thrombopénie, orientaient beaucoup plus vers une leucémie aiguë. Et n'eut été l'importance de la myélémie et la persistance d'un nombre notable d'éléments granuleux dans la moelle, c'est vers une leucémie aiguë lymphoblastique que l'aspect cytologique et cytochimique des blastes aurait orienté.

L'existence de ces formes "d'emblée transformées" simulant plus ou moins une leucémie aiguë, et celle par ailleurs signalée dans la littérature de leucémies aiguës myéloblastiques avec Ph1, dont le seul lien avec la leucémie myéloïde chronique est l'existence de l'anomalie chromosomique, posent le problème de la spécificité de cette anomalie. Malgré l'existence de leucémies myéloïdes chroniques cliniquement typiques sans ph1, probablement rares (Tanzer)

et mises à part certaines observations concernant des anomalies constitutionnelles ou la délétion porte sur un chromosome 21 surnuméraire ou d'autres concernant des leucémies aiguës ou un petit nombre de cellules,contiennent un chromosome ressemblant plus ou moins à un Ph1, on peut considérer que"la présence d'un Ph1 dans un certain nombre de mitoses de cellules myéloïdes à 46 chromosomes, signifie LMC" (J. Tanzer).

Quelle est par ailleurs la signification dans le cours d'une leucémie myéloïde chronique du phénomène "transformation aiguë", sachant que le risque de la voir apparaître est pratiquement inéluctable, mais qu'il peut être retardé de 10 ans, ou survenir d'emblée.

S'agit-il d'un phénomène continu : aggravation progressive de la leucémie chronique qui culmine finalement en une poussée aiguë, il faudrait en déduire que ce processus d'aggravation se fait à un rythme très variable selon les cas et le caractère, toujours relatif, des éléments pronostic de la phase myélocytaire indique qu'il n'y a pas de parallèlisme absolu entre le degré de sévérité de cette phase et la précocité d'apparition de la transformation aiguë.

S'agit-il au contraire d'un phénomène discontinu, la phase myélocytaire constituant une sorte d'état pré-leucémique où l'apparition "d'un nouvel évènement cellulaire" induirait l'apparition de clones cellulaires de malignité accrue.

L'observation rapportée par Mastrangelo où la poussée blastique précède le développement de la prolifération granuleuse indique que c'est plutôt l'anomalie chromosomique que la prolifération cellulaire qui créé le risque de transformation aiguë, cette situation serait analogue à la trisomie 21 constitutionnelle qui favorise l'apparition d'une leucémie aiguë, mais comme le fait remarquer Tanzer, dans la leucémie myéloïde, la probabilité de ce risque serait voisin de 100 %.

Le mécanisme intime de ce "nouvel évènement cellulaire" est encore hypothétique. Par analogie avec les autres aberrations chromosomiques qui comportent un risque accru de leucémie aiguë, on peut penser qu'un état "d'instabilité caryotypique" pourrait favoriser l'action d'un éventuel deuxième agent leucémogène et/ou l'apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles, observées parfois lors de l'installation de la transformation aiguë.

La relative indépendance dans le temps de ces deux évènements: apparition du clone Ph1 + apparition à partir de ce dernier "de clones cellulaires plus malins", permettrait d'expliquer plus aisément l'apparition,possible à n'importe quel moment, de la transformation aiguë ; comme le dit Tanzer, c'est immédiatement que se créé et c'est indéfiniment que persiste la menace de transformation aiguë.

J - LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES AVEC MYELOFIBROSE

a) L'existence possible d'une fibrose médullaire ou d'une augmentation de la réticuline au cours des LMC est connue depuis longtemps. L'observation de Heuck, en 1879, rapportée par Dameshek, en est probablement un exemple. Le jeune âge du malade (24 ans), l'importance de l'hyperleucocytose (400. 000 GB), la brièveté de l'évolution, évoquent plutôt la LMC que la splénomégalie myéloïde, malgré la présence à l'autopsie d'une fibrose médullaire, d'une ostéosclérose de tout le squelette et d'une érythroblastose splénique. Depuis,cette association leucémie myéloïde chronique myélofibrose, a été signalée par de nombreux auteurs et entre autres par Niles., qui sur 32 autopsies la retrouve dans 34 % des cas. Pitcock qui insiste sur le fait que dans certains cas, l'aspect de la moelle dans la LMC peut être tout à fait similaire à celui d'une splénomégalie myéloïde. Burston et Pinniger qui, sur 7 autopsies de LMC, rencontrent trois fois une dansification modérée et trois autres fois une densification grossière de la réticuline. Shanerkin, dans 10 autopsies de LMC, rencontre dans quelques cas une nette augmentation de la réticuline, une fibrose collagène diffuse dans de nombreux cas. Pour Rappaport, la densification de la trame réticulinique est fréquente, elle peut s'associer à une fibrose collagène simulant l'aspect histologique de la splénomégalie myéloïde. Cet aspect étant surtout rencontré dans les leucémies à basophiles. L'ostéosclérose, par contre, serait rarement importante. Dameshek enfin, considère que la myélofibrose est fréquente à un stade tardif de l'évolution.

Cependant, si dans ce que nous venons de citer, la myélofibrose est retrouvée de façon tardive ou sur les pièces d'autopsie, l'existence d'une myélofibrose à un stade plus précoce de l'affection et avant tout traitement a déjà été décrite.

La première série importante a été rapportée par Tanzer et coll. : 15 cas de myélofibrose, ou d'augmentation de la réticuline, sur 79 biopsies médullaires initiales de leucémies myéloïdes chroniques.

Des cas isolés ont également été rapportés (Bowen, Lee; Galton). Krauss, chez 5 malades ayant une importante érythropoïèse extramédullaire, retrouve chez deux d'entre eux une fibrose médullaire avant tout traitement. Chez l'un d'eux, le seul chez qui la chromosome Ph1 ait été retrouvé, existait également une blastose médullaire un peu élevée et une nette basophilie. Chez ces deux malades, le taux des PAL initialement normal ou bas, s'est élevé secondairement au-dessus de la normale. Le traitement par désacetyl méthylcolchicine, s'est révélé une fois inefficace, l'autre fois a entraîné une leucopénie brutale. Le cas rapporté par Forrester et Louro est beaucoup plus ambigu. La tableau clinique, hématologique et l'allure

évolutive de leur observation, sont typiquement ceux d'une splénomégalie myéloïde, cependant un chromosome Philadelphie a été retrouvé, mais seulement sur les cellules du sang périphérique cultivées en présence de Phytohémagglutinine. Aux trois hypothèses évoquées par les auteurs, existence chez leur malade d'une authentique splénomégalie myéloïde ce qui ferait douter de la spécificité du Ph1 ; ou au contraire, présence d'une authentique leucémie qui pourrait simuler le tableau clinique de la leucémie myéloïde chronique ; coexistence de deux affections : ils convient d'en ajouter une quatrième émise par Tanzer , étant données les conditions de l'étude chromosomique, l'existence du chromosome Ph1 serait sujette à cuation. Il pourrait s'agir d'une lésion ressemblant par hasard au Ph1 et existant dans les seuls lymphocytes.

Enfin, Gralwick et Vogel, dans un groupe de 24 malades atteints de LMC avec Ph1 dont la moelle comporte une myélofibrose, constataient celle-ci cinq fois dès le moment du diagnostic. Ils ne précisent pas quelle fut l'évolution particulière de ces cinq cas, mais considèrent que d'une façon générale, la myélofibrose est un élément de mauvais pronostic, annonçant ou accompagnant la transformation aiguë, que le taux des PAL initialement bas augmente au moment de l'apparition de la myélofibrose, que l'existence d'un ph1 double est plus fréquemment rencontré chez ces malades.

b) Dans la moitié de nos formes "aiguës d'emblée" où la biopsie médullaire a été faite, elle a montré l'existence d'une myélofibrose. Cette constatation intéressante nous a incités à isoler dans le reste de nos cas un groupe caractérisé par la présence, avant tout traitement, d'une myélofibrose ou d'une augmentation de la réticuline (groupe III).

Il y a donc en tout, dans notre série, 20 cas de ce type, 16 à un stade apparemment myélocytaire, 4 dans un tableau de TA d'emblée. Ceci permet de penser que la présence d'une myélofibrose ou d'une augmentation de la réticuline sur la biopsie médullaire, lors du diagnostic initial de leucémie myéloïde chronique, est donc loin d'être rare (plus d'un quart des cas où cette biopsie a été pratiquée). Une fréquence de cet ordre, 1 cas sur 5, n'a été signalé juqu'à présent que par Tanzer et coll., mais une partie de nos malades sont les mêmes que ceux de sa publication.

Cette constatation s'accompagne de certaines nuances sémiologiques, vraies pour l'ensemble du groupe de nos malades, mais inconstantes dans les cas pris individuellement : fréquence de la fièvre, d'une très importante splénomégalie ; d'une thrombocytose élevée ; certaine prédominance féminine. Inversement, ce groupe ne paraît pas se distinguer par l'importance de la basophilie.

L'existence d'une érythroblastose splénique, mise en évidence par une étude isotopique rapide par le fer 59 est très fréquente (10 fois sur 12), mais à peine plus que dans l'ensemble du groupe (25 fois sur 34 examens). Elle peut totalement manquer (2 fois).

En dehors de la fixation hépatique du radiofer, parfois associée à l'érythroblastose splénique, nous n'avons jamais constaté, comme Krauss, d'autres foyers d'hématopoïèse extramédullaire. Enfin, la fixation osseuse du radio fer n'est pas toujours faible ou nulle dans ce groupe. Ce fait avait déjà été signalé par Tanzer, Najean et coll.

A la différence de Gralwick et Krauss, le taux des PAL ne nous est pas apparu modifié par la présence d'une fibrose médullaire, il est nul ou abaissé dans tous les cas vus avant la transformation.

Cependant, deux traits nous paraissent individualiser nettement ce groupe de malades ayant une fibrose médullaire initiale.

D'une part, on rencontre très souvent chez eux une augmentation notable des éléments immatures dans le sang, ou surtout dans la moelle, puisque sur nos 20 cas, plus de la moitié (11) avaient un pourcentage global d'hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes, supérieur à 20 %. L'existence d'une proportion augmentée de fibrose médullaire dans le groupe que nous avons sélectionné par ailleurs pour l'existence d'un pourcentage initial élevé de blastes, vient d'une façon différente confirmer le même fait.

D'autre part, la fibrose initiale nous paraît être un élément de mauvais pronostic : un bon nombre de ces formes se transforment précocément. Ceci n'apparaît pourtant pas nettement par l'étude du délai médian de l'apparition de la transformation aiguë, car comme nous l'avons fait pour l'appréciation des autres éléments du pronostic, nous avons exclu pour ce calcul, les formes vues d'emblée au stade de transformation. De plus, nombre de ces malades ont été perdus de vue, ou ne sont suivis que depuis un laps de temps assez court. En réalité, sur les 20 malades, seuls 4 ont dépassé sans transformation les 34 mois qui représentent la durée médiane de la phase myélocytaire de l'ensemble de nos cas.

Enfin, c'est dans ce groupe que nous avons rencontré le plus souvent des incidents ou même des accidents thérapeutiques avec le Busulfan. Il est tentant de faire un rapprochement entre cette susceptibilité thérapeutique et la fibrose médullaire, cependant en raison du petit nombre de malades ayant reçu ce traitement, aucune conclusion définitive n'est possible.

c) Sur l'origine même et sur la signification de cette myélofibrose on ne retrouve guère dans la littérature d'opinion tranchée. Certains y voient un phénomène primitif, commun à un certain nombre de "syndromes myéloprolifératifs" par prolifération simultanée des cellules hématopoïétiques et du tissu conjonctif de la moelle (Rappaport, Burston et Pinniger etc...). D'autres, au contraire, un phénomène secondaire réactionnel. "La présence de fibrose ne sous entend pas l'existence d'une relation étiologique entre les divers états pathologiques où elle se rencontre, elle ne serait qu'une conséquence non spécifique de "l'épuisement" et de la nécrose des cellules

médullaires" (Shanerkin). Le rôle possible du traitement a été envisagé très souvent. Burston et Pinniger ne retrouvent aucune corrélation entre l'augmentation de la réticuline et le traitement antérieur et signalent celle-ci dans une forme n'ayant reçu aucun traitement. Sanerkin, lui reconnait un rôle favorisant sinon déterminant, dans "l'épuisement" et la nécrose médullaire. Il en va de même de l'ancienneté de l'évolution. Soulignons seulement que dans nos cas, la fibrose a été constatée avant tout traitement et que rien n'indique que la découverte de la leucémie myéloïde ait été particulièrement tardive dans ce groupe (encore qu'une importante proportion de splénomégalie forte puisse être interprétée dans ce sans). Rappelons enfin ici la relation établie par Rappaport entre basophilie importante et fibrose, "les granulations basophiles source de mucopolysaccharides acides apportant une abondante matière première du tissu conjonctif". Une telle relation n'est pas évidente dans nos cas.

d) Ainsi, devant des cas associant myélofibrose, hématopoïèse extramédullaire et chromosome Philadelphie, certains n'hésitent-ils pas à parler de formes intermédiaires entre la splénomégalie myéloïde et la leucémie myéloïde chronique, apportant des arguments à ceux qui tendent à les confondre sous le vocable commun de syndrome myéloprolifératif (Krauss, Dameshek).

Nous ne prétendons pas ici trancher le débat. Signalons seulement que notre choix des seuls cas de LMC comportant un chromosome Philadelphie, a été guidé par le désir de limiter ainsi une catégorie tout à fait indiscutable de malades. Cependant, dans un petit nombre de cas associant myélofibrose érythroblastose splénique, un certain degré de poïkilocytose, une leucocytose relativement modérée, il semblait difficile de trancher entre splénomégalie myéloïde et leucémie myéloïde chronique, mais à vrai dire, rarement bien longtemps, l'évolution et en particulier l'apparition secondaire d'une très franche hyperleucocytose permettant d'affirmer la LMC. Enfin, selon Tanzer, mis à part le cas de Forrester Louro (nous avons vu les réserves qu'il convient de faire à propos de ce cas), on peut penser qu'il n'existe pas de splénomégalie myéloïde avec chromosome Ph1.

e) Par ailleurs, l'opinion de Gralwick et Vogel à propos de la fibrose médullaire survenant (tardivement) dans la LMC, paraît intéressante. Elle serait "associée" à la crise blastique, survenant dans les deux mois qui précèdent, ou suivent, cette transformation aiguë, l'agent qui déclenche la crise blastique étant capable d'induire en même temps la réaction fibreuse. Il est tentant d'appliquer cette hypothèse à nos 4 cas comportant d'emblée fibrose médullaire et blastose très élevée. Ou encore s'il existe réellement une relation dans le temps entre transformation aiguë et fibrose, d'expliquer par là la fréquence des transformations précoces dans les formes présentant une fibrose médullaire initiale.

Cependant cette relation n'est pas constante et certains cas, nous l'avons vu, malgré la fibrose, peuvent avoir une période myélocytaire longue. Inversement, la fibrose n'a été retrouvée qu'inconstamment sur les biopsies médullaires faites au stade de transformation dans nos cas, et ceci est également signalé dans la littérature (en particulier Morrow et coll. sur 23 autopsies de LMC n'ont jamais rencontré de myélofibrose).

6è PARTIE

RESUME ET CONCLUSIONS

Au cours d'une révision portant sur 162 dossiers de leucémies myéloïdes, comprenant toutes un chromosome Ph1 et suivies de 1956 à 1968 dans le service d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis, nous nous sommes proposés :

dans un premier temps d'étudier le groupe des malades dont l'évolution vers la transformation aiguë s'est faite dans des délais brefs.

1°) En fait, nous avons soustrait de l'étude d'ensemble 12 observations où ont été constatés dès le premier examen des signes cliniques et hématologiques de transformation aiguë: élévation des éléments les plus jeunes de la lignée granulocytaire (hémoblastes, myéloblastes, promyélocytes) à plus du tiers des éléments figurés dans la moelle, associée à des signes cliniques évocateurs. (Celles-ci ont en effet une évolution ramarquablement brève puisque terminé par la mort en moins de 2 ans pour toutes sauf une).

2°) La détermination par la méthode actuarielle du délai médian d'apparition de la transformation aiguë pour les 150 malades restants où le diagnostic a été porté à la phase myélocytaire de la maladie se situe à 34 mois. Ont été retenus comme cas de transformation précoce de la maladie, ceux dont la transformation est survenue en moins de 15 mois (soit moins de la moitié du délai médian d'apparition de la transformation), 34 malades constituent ce groupe.

L'étude de ces deux groupes nous a permis de constater :

A - Dans les 12 cas réunissant d'emblée les critères de transformation aiguë :

- une répartition selon l'âge, montrant un certain décalage vers les tranches de malades les plus âgés.
- une répartition égale dans les deux sexes.

- aucun facteur étiologique (intoxication benzénique ou irradiation) qui puisse être retenu avec certitude.

- La fréquence, dans le tableau clinique initial, de la fièvre, des signes hémorragiques, des adénopathies (franchement blastiques dans un quart des cas) ; la constance de la splénomégalie ; la rareté au contraire des signes cliniques ou radiologiques osseux.

- côté hématologique, l'anémie est constante et souvent sévère, la répartition du taux de plaquettes est variable : elles sont normales, augmentées, diminuées avec une fréquence à peu près égale. Il faut néanmoins signaler que c'est dans ce groupe, qu'on a rencontré initialement une thrombopénie inférieure à 100. 000 plaquettes. Tous ces malades avaient, au départ, une hyperleucocytose et dans tous les cas, à côté d'une myélémie souvent franche, existait une augmentation des éléments blastiques circulants, réalisant ou ébauchant un hiatus dans les trois quart des cas. Dans un tiers des cas ces éléments blastiques avaient des caractères cytologiques et cytochimiques de lymphoblastes. Une myélofibrose initiale a été constatée dans la moitié des cas où la biopsie médullaire a été pratiquée.

- La survie des malades vus à ce stade est habituellement brève et le traitement doit comporter des mesures particulières :
le Busulfan est inefficace ; ont permis d'obtenir des rémissions brèves, la Rubidomycine, la 6-Mercaptopurine ; les résultats les plus satisfaisants ont été observés avec l'Hydroxyurée seule ou en association avec la deltacortisone et le 6-Mercaptopurine.

- Sauf dans deux cas où il existe des preuves d'une évolution myélocytaire antérieure, il n'est pas possible de dire s'il s'agit de la leucémie myéloïde chronique d'emblée transformée, ou d'une transformation survenue au terme d'une évolution chronique totalement latente.

B - Dans les 34 cas de leucémie myéloïde chronique subissant une transformation blastique précoce :

- la répartition en fonction de l'âge témoigne d'une fréquence assez élevée chez les sujets de moins de 20 ans.

- Il existe une prédominance masculine mais guère plus que dans le groupe des leucémies myéloïdes chroniques

considérées globalement.

- L'existence d'une exposition au risque benzénique a été évoquée plusieurs fois, mais la benzénémie était normale.

- Ni la fièvre, ni les signes hémorragiques, ni les douleurs osseuses, ni les adénopathies ne sont constatés avec une fréquence nettement plus grande dans ce groupe de malades. La splénomégalie est minime ou absente dans 18 % des cas, mais cette fréquence est égale ou même inférieure à celle du groupe des leucémies myéloïdes vues initialement en phase myélocytaire, l'anémie, la thrombopénie, une basophilie notable, une élévation des éléments granuleux immatures, isolées ou associées se rencontrent dans un certain nombre de ces cas, mais une évolution écourtée dans des formes tout à fait banales au départ n'est pas exceptionnelle.

- L'évolution sous traitement fait preuve d'une plus grande originalité.

  Sur 24 malades traités par la Busulfan, 19 ont bénéficié d'une première rémission.

  . 9 fois il s'agit d'une rémission de bonne qualité mais de durée très brève,

  . Plus souvent encore, il s'agit d'une rémission imparfaite où persiste la splénomégalie associée ou non à une hyperleucocytose ou des anomalies plaquettaires : thrombopénie, thrombocytose.

  Un seul malade a bénéficié d'une seconde rémission de bonne qualité.

  5 fois enfin, il s'agit d'échec du Busulfan, la transformation survenant (3 fois) au cours même du traitement de la poussée myélocytaire initiale.

  Les autres malades ont été traités par l'Hydroxyurée; initialement ou après échec du Busulfan, la radiothérapie splénique, la 6-Mercaptopurine.

- L'installation de la transformation aiguë s'est faite dans ces formes,
  . tantôt sans transition nette avec la poussée myélocytaire initiale
  . tantôt brutalement au cours de la rémission
  . tantôt au cours d'une rechute apparemment myélocytaire, mais où l'augmentation définitive des éléments immatures vient, tardivement, confirmer l'impression de transformation aiguë qui se dégageait

depuis longtemps des données cliniques ou hématologiques.

2 fois cette période a été marquée par une anémie majeure ; une érythroblastémie, une intense érythroblastose médullaire, expliquée ni par une poussée d'hémolyse, ni par une hémorragie et associées à une fibrose médullaire diffuse.

Dans un deuxième temps ont été sélectionnés deux nouveaux groupes de malades chez lesquels on pouvait suspecter, a priori, une évolution rapide vers la transformation aiguë en raison de l'existence, dans l'un, d'un pourcentage élevé d'éléments immatures dans le sang et la moelle, dans l'autre, d'une myélofibrose et/ou d'une augmentation de la trame réticulinique constatées avant tout traitement.

A : Le groupe des myélofibroses constitue le plus homogène.

- Nous en avons exclu les cas où cette myélofibrose coïncidait avec des signes manifestes de transformation aiguë, 16 malades constituent ce groupe.

- La répartition en fonction de l'âge montre une égale fréquence, avant et après 40 ans, avec deux cas chez des enfants de 10 à 14 ans.

- Le tableau clinique initial s'individualise surtout, par la plus grande fréquence de la fièvre, la grande fréquence d'une très forte splénomégalie. L'anémie n'y est pas plus fréquente mais la thrombocytose est souvent marquée.

Une augmentation des éléments immatures y est souvent constatée dans le sang ou dans la moelle.

L'étude isotopique rapide par le fer 59 montre, très souvent une métaplasie érythroblastique splénique, mais cet aspect n'est pas constant.

La ponction splénique a confirmé dans tous les cas la métaplasie myéloïde de la rate, avec présence parfois d'une érythroblastose splénique et de mégacaryocytes.

Le diagnostic de splénomégalie myéloïde pourrait être évoqué surtout dans les cas d'hyperleucocytose faible, mais les phosphatases alcalines leucocytaires sont nulles ou abaissées dans tous les cas ; la présence du chromosome Ph1 tranche dans les cas douteux.

La réponse thérapeutique au Busulfan n'est bonne que dans la moitié des cas. C'est dans ce groupe de malades qu'à été observée la plus grande fréquence d'accidents d'aplasie ou d'hypoplasie au Busulfan. L'hydroxyurée seule, ou en association avec la 6-Mercaptopurine et la deltacortisone, a donné de bons résultats dans les cas où ce médicament a été utilisé.

- Le délai médian d'installation de la transformation aiguë dans ce groupe de malades se situe entre 27 et 30 mois, donc légèrement inférieur à celui de l'ensemble des leucémies myéloïdes chroniques vues à la phase myélocytaire pris pour référence et qui est de 34 mois.

B - Le groupe des malades à pourcentage élevé d'éléments immatures a été choisi en sélectionnant tous les cas comportant dans le sang ou la moelle, soit un pourcentage d'hémoblastes, myéloblastes et promyélocytes supérieurs à 20 %, soit un pourcentage d'hémoblastes et de myéloblastes supérieur à 10 %. Cet ensemble de malades ne constitue un groupe homogène, ni par ses signes cliniques, ni par ses signes hématologiques. Mais il se confond en partie avec le groupe précédent. On y rencontre souvent : une myélofibrosen une très grosse rate, une hyperplaquettose.

Le délai médian d'apparition de la transformation aiguë pour ce groupe se situe entre 21 et 24 mois : nettement au-dessous du délai de référence de 34 mois.

Dans un dernier temps nous avons recherché l'incidence sur le délai médian d'installation de la transformation aiguë d'éléments considérés comme classiquement de mauvais pronostic.

Le délai médian d'apparition de la transformation aiguë est nettement raccourci en cas d'anémie initiale inférieure à 9, 5 gr d'hémoglobine, de basophilie nette (supérieure ou égale à 7 %) de thrombopénie initiale (entre 100 et 200. 000 plaquettes).

Il est modérément raccourci dans les formes avec adénopathies initiales, thrombocytose initiale (supérieure à 400. 000 plaquettes).

Ce délai n'est pas modifié en cas de leucocytose initiale relativement faible (inférieure à 40. 000 globules blancs) ou quand une hyperleucocytose modérée s'associe à une splénomégalie importante.

Il est au contraire allongé dans les cas ayant initialement une splénomégalie nulle ou minime, une leucocytose inférieure à 100. 000 globules blancs ou l'association des 2.

Les formes traitées par le Busulfan, sans traitement d'entretien ont un délai médian de transformation entre 30 et 33 mois.

Les formes recevant en outre un traitement d'entretien par le Busulfan ont un délai médian de transformation entre 36 et 39 mois.

Dans le groupe traité par l'Hydroxyurée, le délai médian de la transformation se situe entre 21 et 24 mois, mais ce résultat doit être interprété en fonction du petit nombre de malades concernés et surtout de l'absence de recul suffisant : la plupart des malades sont encore en vie et plusieurs ont dépassé 30 mois d'évolution.

Après beaucoup d'autres, nous avons été frappés par l'existence d'une proportion notable de transformations précoces de la leucémie myéloïde chronique. Malgré ce qualificatif relativement rassurant, le pronostic de ces formes est aussi, et souvent même, plus grave que celui de bon nombre de leucémies aiguës.

Pourtant, "Aucun des désordres initiaux parfois accusés.... ne permettent d'annoncer valablement ces transformations aiguës précoces si redoutées et les thérapeutiques tout à tour incriminées.. paraissent bien innocentes" (Jean Bernard).

Si un certain nombre de nuances de la sémiologie clinique ou hématologique initiale sont de pronostic défavorable, cela n'est vrai que statidtiquement et les démentis individuels ne sont pas rares.

L'augmentation anormale des éléments blastiques ou promyélocytaires ou la fibrose initiale de connaissance plus récente sont des facteurs de gravité, leur signification n'en demeure pas moins dans un certain nombre de cas, ambiguë.

Une approche plus prometteuse du problème de la transformation aiguë pourrait provenir d'une analyse chromosomique permettant de déceler dès la période myélocytaire, l'apparition d'anomalies chromosomiques supplémentaires, témoignant d'un nouvel "évènement cellulaire" qui précède probablement l'invasion de la moelle par un clone cellulaire à malignité accrue. Cependant (Whang-Peng et coll) pensent que la constatation d'anomalies chromosomiques, en plus du Ph1, à une période précoce de la maladie, n'a pas une incidence significative sur la survie totale.

En tous cas il est important de noter qu'un certain nombre de ces leucémies Ph1 + et apparemment initialement très banales, peuvent subir une transformation aiguë dans des délais très brefs.

La période chronique de la leucémie myéloïde, pourtant souvent paisible, comporte donc une menace de tous les instants. Le risque de transformation y est constant et de plus il est permanent, à défaut de pouvoir en prévoir la date, il faut le redouter, le reconnaître précocément et surtout, si c'est possible, le retarder et le prévenir. Les thérapeutiques habituellement appliquées à la phase myélocytaire ne paraissent pas d'une utilité certaine à ce sujet (Tanzer) et il est vain par ailleurs d'essayer de supprimer de la moelle, toutes les cellules porteuses du chromosome Ph1. Reste donc à essayer de s'opposer au développement des clones médullaires mutés au fur et à mesure de leur apparition, en utilisant très tôt au cours de la phase myélocytaire des traitements efficaces à la période de transformation.

Vu le Président de Thèse :

J.BERNARD,Professeur

Vu le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AUBERTIN C. -

Leucémie myéloïde.
(E. M. C. 1ère édition, 1937).

2 - BECART R. -

Thèse année 1965.

3 - BEN-ZEEV D., SCHWARTZ O., FRIEDMAN A. -

Promyelocytic leukemia as a terminal manifestation of chronic granulocytic leukemia.
Blood, 1966, vol. 27, nov. 6 - 863 - 869.

4 - BERNARD J. -

Hématologie
Flammarion Ed.

5 - BERNARD J. -

Transformation aiguë de leucémies chroniques.
Presse Méd., 1966, n° 24, 1231.

6 - BERNARD J., MATHE G., NAJEAN Y. -

Traitement de 50 leucémies myéloïdes chroniques par le 1-4-diméthane-sulfonyl-oxybutane.
Sem. Hôp. Paris, 1955, n° 58 - 3082.

7 - BERNARD J., SELIGMANN M., KVICALA R. -

La transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique.
Rev. Franç. Etude Clin. et Biol., 1959, IV, 1024-1035.

8 - BERNARD J., SELIGMANN M., ACAR J. -

La leucémie myéloïde chronique de l'enfant.
Arch. Franç. Péd., 1962, XIX, 881-894.

9 - BESSIS M. -

Traité de cytologie sanguine.

10 - BOUSSER J. -

A propos d'un cas de leucémie myéloïde aiguë sans splénomégalie.
Le Sang, 1947, tome XVIII, n° 6, p. 338-34-1.

11 - BOUSSER J. -

La leucémie myéloïde.
Rev. du Praticien, 1955, tome V, n° 25, 2583-2593.

12 - BOUSSER J., BILSKI-PASQUIER G., ZITTOUN P. -

Notions récentes sur la leucémie myéloïde chronique et son traitement.
Bull Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117-665.

13 - BOUSSER J. -

Les leucémies aiguës et subaiguës à myélocytes.
Paris Médical, 1945, n° 19, 211-215.

14 - BRICOUT P., GOSSELIN G., COLPRON G., LONG L. A. -

Leucémie myéloïde chronique.
L'Union Méd. du Canada, Juin 1965, tome 94.

15 - BRIDGES J. M., HAYES D., NALSON M. G. -

Busulfan in the treatment of chronic granulocytic leukaemia
Brit. J. of Cancer, 1961, vol. XV, 468-477.

16 - BURSTON J., PINNIGER J. L. -

The reticulin content of bone marrow in Haematologic disorders
Brit. J. Haemat., 1963, 9, 172.

17 - CANELLOS, EAGAN, WHANG, CARBONE -

Clinical significance of the Ph1 chromosome in L. M. C.
Ann. of Internal Medicine, 1968, 68, n° 5, p. 1166.

18 - CAVAROC M., PIGNIDE L. -

Evolution cytologique d'une leucémie à granulocytes basophiles.
N. R. fr. Hémat., mai-juin 1966, tome 6, n° 3, 457-464.

19 - DAMESHEK W., GUNZ F. -

Leukemia second edition, 1964.

20 - DRESCH C., TANZER J., NAJEAN Y., LEVY D. -

La leucémie myéloïde chronique, données physiopathologiques récentes.
Actualités Hématologiques, Masson Ed.

21 - DUBOIS FERRIERE -

Etude cytologique de la transformation aiguë d'une leucémie myélocytaire chronique.
Acta Haematologica, 1968, vol. 39, n° 4, 249.

22 - FORRESTER R., LOURO M. -

Philadelphie chromosome abnormality in agnogenic myeloid metaplasia.
Annals of Internal Medicine, 1966, 64, 622.

23 - FRESSINAUD C., GARDAIS J., SIMARD Cl., NASSIF N. -

Association réticulosarcome - leucémie myéloïde chronique.
Presse Méd. 24 janvier 1968, n° 4, p. 169-172.

24 - GALTON D. A. G. -

Problems in the management of the myeloproliferative states.

25 - GOGUEL A., CAVIGNEAUX A., BERNARD J. -

Les leucémies benzéniques de la région parisienne entre 1950 et 1965.
N. R. F. D'Hémat., 1967, tome 7, n° 4, 465-480.

26 - GOODMAN S., BLOCK M. -

Increased Red blood cell production in chronic myelocytic leukemia.
J. A. M. A., may 15, 1967, vol. 200, n° 7.

27 - GRALNICK H., VOGEL C. -

Significance of myelofibrose with chronic myelogenous leukemia
12è Congrès Int. Soc. Hémat. Abstracts Simult. Sessions, 1968, New-York 164.

28 - GROUCHY (de) -

Anomalies chromosomiques dans les leucémies.
Progrès en Hémat., 1968.

29 - GROUCHY (de), DE NAVA , BILSKI-PASQUIER G. -

Duplication d'un Ph1 et suggestion d'une évolution clonale dans une leucémie myéloïde chronique en transformation aiguë.
N. R. F. d'hémat. 1965, tome V, n° 1, p. 69-78.

30 - INTROZZI P. -

Leucémie myéloïde
E. M. C., 5, 1960.

31 - JOSEPH R., ZARAFONETIS C., DURANT J. -

"Lymphoma" in chronic granulocytic leukemia.
The American Journal of the Medical Sciences, april 1966.

32 - KARANAS A., SILVER R. -

Characteristics of the Terminal phase of chronic granulocytic leukemia.
Blood 1968, vol. 32, n°3.

33 - KIOSSOGLOU K., MITUS W. I., DAMESHEK W. -

Chromosomal aberrations in acute leukemia.
Blood 1965, vol. XXVI, n° 5.

34 - KYLE R., PEASE G., MINN R. -

Basophilic leukemia.
Arch. Intern. Med. 1966, vol. 118.

35 - KRAUSS S. -

Chronic myelocytic leukemia with features simulating myelofibrosis with myeloid metaplasia.
Cancer, septembre 1966.

36 - KRAUSS S., SOKAL J., SANDBERG -

Comparison of Philadelphia chromosome - positive and negative patients with chronic myelocytic leukemia.
Annals of Internal Medicine, 1964, vol. 61, n° 4.

37 - LIBRE E., Mc FARLAND W. -

Chronic myelogenous leukemia.
Arch. Intern. Med., 1967, vol. 119, p. 626.

38 - LORTHOLARY P., LE JEUNE F., TANZER J., MIELOT F., BOIRON M., BERNARD J. -

Etude cytochimique des leucoblastes au cours de la transformation aigue de la L. M. C.

Press. méd., mai 1966, n° 24.

39 - MARCHAL G. -

Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde.
Sem. Hôp. Paris, 1959, n° 46.

40 - MASTRANGELO R., ZUELZER W., THOMPSON R. -

The significance of the ph1 chromosome in acute myeloblastic leukemia : Serial cytogenetic studies in a critical case.
Pediatrics 1967, vol. 40, n° 5.

41 - MATHE G. et SEMAN G. -

Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes.
Maloine Ed.

42 - MEDICAL RESEARCH COUNCIL

Chronic granulocytic leukemia : Comparison of radiotherapy and Busulphan therapy.
Brit. Med. J. 1968, 1, 201-208.

43 - MINOT G., BUCKMAN T., ISAACS R. -

Chronic myelogenous leukemia.
The Journal of the American Medical Association, 1924, vol. 82, n° 19.

44 - MOGENS, KROGH, JENSEN -

Chromosome studies in potentially leukaemic myeloid disorders
Acta Med. Scand., vol. 183, p. 535-542, 1968.

45 - MORROW G., PEASE G., STROEBEL C., BENNETT W. -

Terminal phase of chronic myelogenous leukemia.
Cancer, 1965, vol. 18, p. 369.

46 - NAJEAN Y., DRESCH C. -

Diagnostic rapide de l'érythropoïèse extramédullaire par enregistrement continu de l'activité osseuse, hépatique et splénique après injection de radio-fer.
N. R. F. d'Hémat., 1966, tome 6, n° 3, p. 377-406.

47 - NEERHOUT R. -

Chronic granulocytic leukemia.
Amer. J. Dis. Child, 1968, vol. 115.

48 - NICOARA -

Specificity of the Ph1 chromosome.
The Lancet 1967.

49 - NILES N., KOLER, JOHNSON, SMITH, DUNLAP -

Myeloproliferative diseases.
American Journal of Clinical Pathology, 1959, vol. 31, n° 3, 222-229.

50 - OSGOOD E. -

Treatment of chronic leukemias.
Journal of nuclear Medicine, 1964 - 5.

51 - PITCOCK -

A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis.
Annals of Internal Medicine, 1962, vol. 57, n° 1.

52 - RAPPAPORT H. -

Tumors of the hematopoietic system.
Atlas of tumor pathology, section III, Fascicle 8.

53 - REINHARD E., NEELY L., SAMPLES D. -

Radioactive phosphorus in the treatment of chronic leukemias : long term results over a period of 15 years.
Ann. Med. 1959, 50, p. 427.

54 - SANERKIN N.G. -

Stromal changes in leukemic and related bone marrow proliferations.
J. clin. Path., 1964, 17, 541.

55 - SOUTHEASTERN CANCER CHEMOTHERAPY COOPERATIVE STUDY GROUP -

Comparison of 6-Mercaptopurine and Busulfan in chronic granulocytic leukemia.
Blood, 1963, vol. 21, n° 1.

56 - TANZER J. -

Renseignements apportés par quelques méthodes d'exploration nouvelles dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques.
Entretiens de Bichat, 1966.

57 - TANZER J. -

Chromosomes et hémopathies malignes humaines.
Actualités hématologiques, Masson Ed.

58 - TANZER J., JACQUILLAT C., LEVY D. -

La leucémie myéloïde chronique : diagnostic et formes particulières.
Actualités hématologiques, Masson Ed.

59 - TANZER J., JACQUILLAT, WEIL M., LEVY D., BOIRON M. -

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique, données actuelles.
Actualités hématologiques, Masson Ed.

60 - TANZER J., LORTHOLARY P., LEJEUNE F., HAMPE A., BOIRON M., BERNARD J. -

Intérêt des techniques cytochimiques pour l'étude des modifications de l'équipement ensymatiques des leucocytes au cours des leucémies.
N. R. F. D'Hémat., 1966, vol. 6, n° 2, 317.

61 - TANZER J., NAJEAN Y., JACQUILLAT C., RIPAULT J., CHOME J. -

Fibrose médullaire et érythroblastose splénique dans la leucémie myéloïde chronique.
N. R. F. d'Hémat., 1967, tome 7, n° 5.

62 - TIVEY H. -

The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemia.
The American Journal of Roentgenelogy, Nuclear Medicine vol. 72, n° 1, 1954.

63 - TJIO J., CARBONE, WHANG J., FREI E. -

The Philadelphia chromosome and chronic myelogenous leukemia.
Journal of the National Cancer Institute, 1966, vol. 36, n° 4.

64 - WHANG-PENG J., CANELLOS G., CARBONE P., TJIO J. -

Clinical implications of cytogenetic variante in chronic myelocytic leukemia.
Blood, vol. 32, n° 5, 1968.

65 - WHITBY-BRITTON -

Vè Edit. Churchill Ed.

66 - WINTROBE M. M. -

Clinical hematology
Vè Edit. Lea Febiger Edit.

67 - ZUELZER W. W. -

Who has the last word ? A look at the Pediatric Pathology.
Ped., 39, p. 783, 1967.